HEMATOLOGIA
Número Educacional



XVII CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

VIII Curso Educacional de la ISTH

Volumen 30 • Número Extraordinario • OCTUBRE 2026

Centro de Convenciones UCA - Buenos Aires, Argentina

7 AL 10 DE OCTUBRE 2026

Sociedad Argentina de Hematología

GRUPO CAHT
GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS



Líderes Mundiales en Biotecnología.
Impulsados desde hace más de **100 años**
por la promesa de salvar y mejorar vidas

www.cslbehring.com.ar

CSL Behring

HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista se encuentra indizada en: SCIELO, NÚCLEO BÁSICO, LATINDEX, DIALNET, LILACS, SIIC Data Bases, BIREME BRASIL, REDIB, DOAJ.

ISSN: 2250-8309 (versión en línea)

Comisión Directiva

Presidenta: Dra. María Marta Rivas – Hospital Austral, Pilar, Provincia de Bs As, Argentina. **Vice-Presidenta:** Dra. Silvana Cugliari – Instituto A. Roffo, CABA, Argentina. **Secretaria General:** Dra. Silvina Palmer – Hospital Británico, CABA, Argentina. **Secretario de Actas:** Dr. Alberto Maneyro - Complejo Médico Churruca-Visca. CABA, Argentina. **Tesorera:** Dra. Beatríz Moiraghi – Hospital Ramos Mejía, CABA, Argentina. **Protesorera:** Dra. Carolina Mahuad - Hospital Alemán, CABA, Argentina. **Vocales Titulares:** Dr. Ruben Burgos - CMIC Salud de Neuquén, Argentina / Dr. Gastón Caeiro – Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina / Dr. Ariel Corzo - Hospital de Clínicas José de San Martín. CABA, Argentina. **Vocales Suplentes:** Dra. Francisca Rojas - Hospital de Clínicas José de San Martín. CABA, Argentina / Dra. Marisa Márquez - Hospital Municipal de Oncología María Curie. CABA, Argentina / Dr. Miguel A. Pavlovsky – Fundaleu. CABA, Argentina.

Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

Secretario de Redacción: Dr. Fernando Chuliber, Hospital Italiano, CABA

Comité Editor

Carricondo, Emiliano - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina
Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina
Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina
Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina
Rosa, Claudio - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina
Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Producción y Comercialización: Mariela Escalante **Diseño Gráfico:** Glicela Díaz **Corrector Gramatical:** Dr. Gustavo Chiappe

Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge
Hospital Italiano. CABA, Argentina

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

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

Baques, Alejandra
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lisa
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura
King's College London, UK

Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

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

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

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

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

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

Custidiano, Rosario
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

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

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

Duarte, Patricio
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina

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

Erramouspe, Beatríz
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

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

Fernández, Isolda
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. Favaloro. CABA, Argentina

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

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

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

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

Heller, Paula
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

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

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

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

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

Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina

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

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

Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatríz
Hospital Ramos Mejia. CABA, Argentina

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

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

Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina

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

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

Quarchioni, Micaela
Hospital Británico. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina
Fundaleu. CABA, Argentina

Rey, Irene
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

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

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

Rossi, Andrea
Fundación Favaloro. CABA, Argentina

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

Sackman, Federico
Fundaleu. CABA, Argentina

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

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

Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina

Shultz, Natalia
Hospital Italiano. CABA, Argentina

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

Stemmelin, Germán
Hospital Británico. CABA, Argentina

Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Varela, Ana
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

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

Wannesson, Bruno
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 30 Nº EXTRAORDINARIO • Octubre 2026 • Publicada en Octubre de 2026 • Buenos Aires, Argentina

Edición: **Sociedad Argentina de Hematología**: Julián Alvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485

www.sah.org.ar / e-mail: **revista@sah.org.ar** / contacto: **Mariela Escalante**

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor

OPEN ACCESS

GRUPO CAHT
GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

RAHA
Registro Argentino de Hemofilia Adquirida

Este registro es una iniciativa del Grupo de Trabajo de Hemofilia Adquirida Hemihlia Adquirida, con el objetivo de aumentar la incorporación de casos y mejorar la comprensión de la enfermedad. De esta manera, contribuye a la optimización de los tratamientos para los pacientes afectados. Visite nuestro portal para saber más.

INCORPORAR PACIENTES
o saber mas

Escanee aquí para registrarse o más información

grupocaht.com/2025/03/26/registro-argentino-de-hemofilia-adquirida-raha/

Con la colaboración financiera de: novo nordisk®

Palabras de bienvenida

Dr. Luis Alberto Bastos
Presidente Grupo Cooperativo Argentino
de Hemostasia y Trombosis

EDITORIAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis
Octubre 2026

Estimados socios y colegas,

Luego de 2 años nos encontramos en una nueva edición del Congreso CAHT. La edición XVII del Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis se desarrollará, como estamos mal acostumbrados, conjuntamente con el VIII Curso Educacional de la ISTH. En nombre de la Comisión Directiva agradezco al ISTH por la confianza depositada nuevamente en el Grupo CAHT para realizar este evento.

Al igual que en otras oportunidades contaremos con la publicación de un número especial de la Revista Hematología dedicado íntegramente al Congreso CAHT, donde encontraremos las disertaciones y trabajos que se presentarán durante el desarrollo del evento.

Durante 4 días nos encontraremos en los auditorios de la Universidad Católica Argentina (UCA), en Puerto Madero, ciudad de Buenos Aires.

Contaremos con destacados disertantes extranjeros como Leslie Raffini, Ingrid Pabinger, Gary Moore y Bert Verbruggen, y como estamos acostumbrados tendremos la presencia de los más importantes colegas nacionales. Las actividades estarán organizadas en 12 Simposios, 2 Talleres, 3 Conferencias Plenarias, 7 Simposios de la Industria y 1 Simposio conjunto con la SAH. También tendremos la presentación de comunicaciones orales, casos clínicos destacados, Proyectos CAHTalizar y 2 sesiones de trabajos libres como e-posters. Distinguiremos a dos Colegas destacados por su trayectoria y aporte a la Hemostasia y Trombosis, uno en la ya clásica Conferencia Rouvier y otro en la nueva Conferencia Maestros de la Hemostasia. Finalmente cerraremos con Curso Educacional del ISTH que se desarrollará en 6 sesiones entre viernes y sábado.

Agradecemos todos los que hicieron posible la realización de este número dedicado al Congreso, especialmente por su tiempo y compromiso a los autores. También agradecemos a todos los que colaboraron en la realización de este evento, principalmente al Comité Científico coordinado por Carina Gumpel que planificó el contenido durante un año, sin olvidar a coordinadores y disertantes, así como a las empresas ya que con su contribución hacen posible la realización de este Congreso. Realmente esperamos que disfruten de este XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis.

En nombre de la Comisión Directiva.

Luis Alberto Bastos
Presidente Grupo CAHT

XVII CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

VIII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH

COMISIÓN DIRECTIVA GRUPO CAHT

PRESIDENTE
Luis Bastos

TESORERA
Ines Marcone

SECRETARIA
Romina Chiatti

COORD. ASOCIADOS
Fabiana Alberto
Luis Aversa

VOCALES
Fernanda González
Alejandra Marti
Verónica Privitera

VOCALES SUPLENTES
Ma. De la Paz Domínguez
Laura Fornasiero
Alejandra Baqués

REVISORAS DE CUENTAS
Diana Altuna
Nora Goette

REVISORA DE CUENTAS SUPLENTE
Eugenia Kordys

COMITÉ CIENTÍFICO CONGRESO CAHT 2026

COORDINADORA
Carina Gumpel
LAHT - Hospital Privado de Rosario

INTEGRANTES
Lourdes Herrera
Facultad de Farmacia y Bioquímica. - UBA -
Hemoterapia Hospital Alemán

Virginia Castoldi
Hospital San Martin - Hospital Baxada

Carolina Cervio
Hospital de Pediatría Prof. Dr. JP Garrahan

Paulo Colimodio
Hospital Austral

Ma. Fabiana Alberto
Academia Nacional de Medicina

Soledad Molnar
Clínica Universitaria Reina Fabiola

Marta Martinuzzo
Hospital Italiano de BA AS - Inst. Universitario del
Hospital Italiano – Favaloro

Ana Glembotsky
Inst. de Investigaciones Médicas A. Lanari

Daniela Neme
Grupo Hemos

Dolores Puente
Fundación Favaloro

María Inés Marcone
Hospital Ricardo Gutiérrez

VOLUMEN 30 Nº Extraordinario • Octubre 2026

CONTENIDO

SIMPOSIO: CON EL CORAZÓN EN LA HEMOSTASIA
Circulación extracorpórea y ECMO: riesgo trombótico o hemorrágico
María Esther Aris Cancela ... 11

Anticoagulación en válvulas protésicas cardíacas
Andrea S Rossi ... 19

Terapia antitrombótica en cardiopatías pediátricas
Carolina Cervio; María Belén Bianco; Gabriela Sciuccati ... 25

SIMPOSIO. TROMBOSIS POCO FRECUENTES EN LA INFANCIA:
LO QUE NO DEBEMOS PASAR POR ALTO
Trombosis en sitios inusuales en pediatria
Pablo Lagrotta ... 39

Trombosis de senos venosos cerebrales en pediatría
Federico Javier Manni ... 48

SIMPOSIO ENDOTELIO: MUCHO MÁS QUE UN LADRILLO EN LA PARED
El endotelio vascular: ¿protagonista o espectador? Dinámica de la matriz extracelular vascular y nuevas estrategias terapéuticas en nanomedicina.
Graciela C. Calabrese ... 54

La placenta: un órgano olvidado, su trascendencia en la regulación de la hemostasia
Claudia Erica Casali ... 62

Estatinas más allá del efecto hipolipemiante
Soledad Molnar ... 74

SESIÓN PLENARIA
Anticoagulation and thrombolysis in pediatrics
Leslie Raffini ... 80

SIMPOSIO CERRAR O NO CERRAR: ESA ES LA CUESTIÓN EN EL FORAMEN OVAL PERMEABLE
Foramen oval permeable: cerrar o no cerrar. Esa es la cuestion… La vision del hematologo.
José Luis Fedele ... 88

CONFERENCIA ROUVIER
La apasionante aventura de la Hemostasia
Alicia Noemí Blanco ... 95

TALLER 2 - EL DESAFIO DE ANTICOAGULAR UN PACIENTE CON HEMOFILIA
Taller: El desafío de anticoagular/antiagregar a un paciente con Hemofilia. Monitoreo del tratamiento en Hemofilia
Rodolfo Emanuel Sueldo ... 110

SIMPOSIO: PLAQUETAS EN FOCO
GPVI y trombosis: ¿ante un nuevo target terapéutico?
Carla Giumelli 119

SIMPOSIO.MANEJODELTEV:¿CUÁNDOCRUZARLAFRONTERADELTRATAMIENTOANTICOAGULANTE?
Manejo del Síndrome Post-Trombótico (SPT) en Pediatría
Diana Altuna 130

SIMPOSIO. APTT Y TP: ENSAYOS SENCILLOS, DILEMAS COMPLEJOS
Reactivos de Tiempo de Tromboplastina Parcial activada: ¿Cuál, cuándo y para quién?
Germán Detarsio 135

Pruebas de corrección con plasma normal de Tiempo de protrombina y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada prolongados
Marta E Martinuzzo 139

SIMPOSIO - NI ADULTOS NI NIÑOS: ADOLESCENTES
Manejo del sangrado menstrual en adolescentes con Enfermedad de von Willebrand y Trombocitopatías
Andrea Gisela Cocca 149

El adolescente con hemofilia en la era de la profilaxis primaria
Mauro Rubén Davoli 162

PLENARIA / EDUCACIONAL ISTH I SAF-APS / EDUCACIONAL ISTH III TROMBOSIS Y CÁNCER
Difficult Decisions around Anticoagulation
Timothy Hoberstorfer; Ingrid Pabinger 168

SIMPOSIO. DE LA BIOÉTICA A LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL: REFLEXIONES MÁS ALLÁ DE LA CASCADA
Ética y estudios genéticos
Sebastián Menazzi 175

Inteligencia artificial generativa en el Hospital Italiano de Buenos Aires: pilares para su desarrollo y oportunidades en hematología
Daniel Roberto Luna, Eliana Ludmila Frutos, Luciana Rubin, José Manuel Castaño, Agustin Segalini, Pierina Torrens, Francisco Ernesto Marín, Pablo Kloster, Fernando Andrés Campos, Carlos Martin Otero, Sonia Elizabeth Benítez 184

SIMPOSIO CAHTALIZAR
Proyecto CAHTalizar: Reprogramación de macrófagos para el tratamiento de sinovitis crónica en pacientes con hemofilia empleando plasma rico en plaquetas
Paula Oneto, María Eulalia Landro, Horacio Caviglia, Eugenio Antonio Carrera Silva 191

Relaciones Genotipo-Fenotipo en Hemofilia. Desarrollo y aplicación de herramientas moleculares y bioquímicas para la mejora del diagnóstico y tratamiento de las personas con hemofilia.
Liliana Rossetti; Emanuel Sueldo; Betiana Ziegler; Pamela Radic; Martín Abelleyro; Carlos De Brasi; Alejandra Baques; Mirta Arias 198

TEMAS DE LABORATORIO POCO FRECUENTES Y MENOS PENSADOS
Diagnóstico de laboratorio de la deficiencia de Factor XIII
Silvina Eliana Annetta 206

Estudios genéticos en Hemofilia
Liliana Rossetti 217

SIMPOSIO SAH-CAHT. DONDE LA HEMOSTASIA Y LA ONCOHEMATOLOGIA SE ENCUENTRAN
Enfermedad de von Willebrand adquirida en desórdenes linfo y mielofoproliferativos
Fernando Chuliber 225

Alteraciones de la hemostasia bajo las nuevas terapias antineoplásicas
Alberto José Maneyro 230

SIMPOSIO: ESCENAS DEL PRÓXIMO CAPÍTULO. UNA MIRADA HACIA EL FUTURO EN HEMOSTASIA
Una mirada hacia el futuro en hemostasia: trombocitopenia inmune, nuevas terapias hemostáticas y anticoagulantes
Paulo Colimodio 238

Nuevas estrategias terapéuticas en el paciente con hemofilia
Daniela Neme 254

Novedades diagnosticas innovadoras en hemostasia
Ricardo Forastiero 262

EDUCACIONAL ISTH SESIÓN I. SAF/ APS.
Catastrophic Antiphospholipid Antibody Syndrome in Children
Leslie Raffini 267

EDUCACIONAL ISTH SESIÓN III - TROMBOSIS Y CÁNCER
Fisiopatología de la trombosis en cáncer. Una historia de traiciones
José M Ceresetto 275

EDUCACIONAL ISTH SESIÓN II. TROMBOSIS Y CÁNCER
Thromboprophylaxis in children with cancer
Leslie Raffini 295

EDUCACIONAL ISTH SESIÓN II - SINDROMES DE TROMBOSIS Y TROMBOCITOPENIA MEDIADOS POR ANTICUERPOS
El laboratorio en los desórdenes anti-PF4
Claudio Rosa 304

Manejo clínico de los síndromes de trombosis y trombocitopenia mediados por anticuerpos anti FP4
Veronica Privitera 315

EDUCACIONAL ISTH SESIÓN IV - ENF. DE VON WILLEBRAND
El laboratorio en enfermedad de Von Willebrand: solución o parte del problema
Santiago Castera 324

Sangrado del sistema nervioso central en pacientes con coagulopatías hemorrágicas hereditarias
María Belén Bianco; Carolina Cervio; Gabriela Sciuccati 330

ABSTRACTS
Trabajos a Premio 345
Comunicaciones Orales 352
Posters 367

Grupo de Promoción del Acceso a los Recursos

GRUPO CAHT

GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

RED DE CONSULTAS



Podés hacer consultas sobre casos clínicos o bioquímicos complejos.

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

Circulación extracorpórea y ECMO: riesgo trombótico o hemorrágico

Extracorporeal circulation and ECMO: thrombotic or bleeding risk

María Esther Aris Cancela.

ICBA, Instituto Cardiovascular; CABA, Argentina. Hospital Universitario Austral; Pilar, Argentina.

ariscancela@gmail.com

SIMPOSIO: CON EL CORAZÓN EN LA HEMOSTASIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 11-18, 2026

Palabras claves: circulación extracorpórea; ECMO; trombosis; sangrado; anticoagulación.

Keywords: extracorporeal circulation; ECMO; thrombosis; bleeding; anticoagulation.

Introducción

El *bypass* cardiopulmonar (BCP) y la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) comparten un mismo principio: derivar la sangre venosa hacia un circuito artificial, hacerla pasar por una bomba y una membrana de intercambio gaseoso, y devolverla oxigenada a la circulación del paciente. En el BCP este soporte es breve y está confinado al quirófano; en el ECMO se extiende días o semanas y permite sostener a pacientes con falla respiratoria y/o cardíaca refractaria a tratamiento convencional. Según la configuración, el ECMO se clasifica en veno-venoso (VV), que devuelve la sangre al sistema venoso y brinda soporte fundamentalmente respiratorio, o veno-arterial (VA), que la retorna a una arteria evitando el paso por el corazón y los pulmones, y ofrece soporte cardiorrespiratorio combinado.

En la última década el uso de ECMO creció de forma exponencial, impulsado por el ensayo CESAR, la pandemia de influenza A(H1N1) y, más adelante, la de COVID-19[1].

Tanto el BCP como el ECMO inducen un deterioro profundo y bidireccional de la hemostasia. La exposición prolongada de la sangre a una superficie no endotelial desencadena adsorción de fibrinógeno, activación del complemento, de la vía de contacto, de neutrófilos y de las plaquetas, en un cuadro que combina consumo de factores, disfunción plaquetaria adquirida y un estado inflamatorio sistémico superpuesto a la coagulopatía relacionada a la enfermedad de base[2]. A esto se suma la hemodilución generada por el volumen necesario para el purgado del circuito que oscila entre 180 y 1100 mL según el tamaño de paciente y el flujo requerido, con un efecto proporcionalmente mayor en la población pediátrica (hasta 50% de dilución) comparado con el adulto (~20%). El resultado neto es paradójico: el mismo circuito que predispone a la trombosis del sistema y del paciente es, a la vez, la principal causa de sangrado.

Esta dualidad explica por qué el sangrado y la trombosis son complicaciones más frecuentes y

determinantes del pronóstico en ECMO. La trombocitopenia acompaña casi universalmente al soporte[3] y su magnitud se correlaciona con la indicación de transfusión plaquetaria, incluso en ausencia de sangrado activo, siendo materia de debate los umbrales transfusionales óptimos.

Con el objetivo de limitar el riesgo trombótico del circuito, prácticamente todos los pacientes reciben anticoagulación sistémica, siendo la heparina no fraccionada el fármaco de elección tanto en BCP como en ECMO, aunque en dosis distintas: 300-450 U/kg en BCP frente a 50-100 U/kg en ECMO. Sin embargo, el rango terapéutico óptimo, la prueba de monitoreo más confiable y la intensidad de anticoagulación que minimiza el sangrado sin aumentar la trombosis siguen sin consenso uniforme. La evidencia disponible sugiere que estrategias de anticoagulación menos intensas podrían reducir el sangrado grave sin incrementar los eventos trombóticos[4].

El BCP induce las mismas alteraciones de la coagulación que el ECMO —determinadas inicialmente por la hemodilución secundaria al cebado del sistema y por la activación de la coagulación que genera la exposición de la sangre a una superficie no biológica—, pero, a diferencia de este, su uso se limita al tiempo quirúrgico, revirtiéndose la heparina en forma completa al finalizar el soporte.

Factores de riesgo trombótico y hemorrágico: BPC vs. ECMO VA y VV

El perfil de riesgo trombótico y hemorrágico difiere entre el BPC y las dos modalidades de ECMO

Bypass cardiopulmonar

Factores de riesgo hemorrágico: medicación antiplaquetaria/anticoagulante preoperatoria, duración prolongada del BCP, hemodilución por volumen de purgado del circuito, disfunción plaquetaria adquirida, consumo de fibrinógeno, hipotermia/acidosis post-BCP, síndrome de von Willebrand adquirido[2].

Factores de riesgo trombótico: estasis sanguínea en el reservorio venoso y el campo quirúrgico, succión de cardiotomía y líneas de cardioplejía, resistencia a la heparina [2]. El BCP presenta mayor interfase sangre-aire y mayores flujos que el ECMO, generando una respuesta inflamatoria más intensa[5].

ECMO veno-arterial (VA)

Factores de riesgo hemorrágico: sexo masculino, duración de ECMO, paro cardíaco previo, hipotermia, canulación quirúrgica[6]. La trombocitopenia severa es el predictor más fuerte de transfusión plaquetaria, con un efecto que se potencia en presencia de sangrado activo[3].

Factores de riesgo trombótico: la infección durante el soporte es el determinante más importante de trombosis de cánula, junto con la duración prolongada del ECMO; la anticoagulación y la edad avanzada actúan como factores protectores[6]. La isquemia aguda de miembro se asocia a ausencia de catéter de perfusión distal, canulación percutánea, cánulas de gran calibre, sexo femenino y vasos femorales pequeños[1,6].

ECMO veno-venoso (VV)

Factores de riesgo hemorrágico: edad avanzada, duración del soporte, canulación quirúrgica, terapia de reemplazo renal, posición prona[6]. En el estudio PROTECMO, el diagnóstico de COVID-19, la sepsis y el aPTT elevado se asociaron de forma independiente al primer episodio de sangrado[7].

Factores de riesgo trombótico: el modo VV es factor de riesgo independiente de trombosis venosa profunda post-decanulación, con un OR de 5.5 respecto del VA[8]. Esto se explica en parte porque el VV mantiene un perfil relativamente hipercoagulable durante las primeras 48 horas de soporte, a diferencia del estado hipocoagulable inicial del VA[9].

Las diferencias más relevantes entre ambos circuitos se resumen en la Tabla 1.

Trombocitopenia

La trombocitopenia es la alteración hematológica más constante durante el soporte extracorpóreo. En la cohorte multicéntrica de Raasveld y col. sobre ECMO veno-arterial (n=419), el 95% de los pacientes desarrolló trombocitopenia durante el soporte, siendo severa ($<50\times10^9$/L) en el 45% de los casos[3]. Su origen es multifactorial: hemodilución por el volumen de purgado del circuito, activación y consumo plaquetario continuo, secuestro esplénico, y el efecto de fármacos que alteran el recuento o la función plaquetaria[2,3]. En población pediátrica, el recuento plaquetario cae entre 25 y 60% en neonatos y aproximadamente 30% en niños mayores[11].

La trombocitopenia severa constituye el predictor independiente más fuerte de transfusión plaqueta-

Tabla 1. Comparación BCP vs. ECMO

Dimensión	BCP	ECMO
Duración de exposición	Horas	Días a semanas
Interfase sangre-aire	Alta	Mínima o ausente
Estasis sanguínea	Presente (reservorio y campo quirúrgico)	Ausente (flujo continuo)
Dosis de heparina	300-450 U/kg (ACT 400-480 s)	50-100 U/kg (ACT 180-220 s)
¿Puede prescindir de anticoagulación sistémica?	No	Sí, en series seleccionadas[10]
Riesgo trombótico predominante	Circuito (estasis)	Paciente y cánulas (isquemia de miembro inferior en VA; TVP en VV)
Riesgo hemorrágico predominante	Sitio quirúrgico, disfunción plaquetaria transitoria	Sitios de canulación, sangrado pulmonar/intracraneal, consumo sostenido

ria (OR ajustado 31.8; IC95% 17.9-56.5), y esta asociación se potencia notablemente cuando coexiste con sangrado activo, multiplicando el riesgo[3]. En pacientes sin sangrado activo, un tercio igualmente recibió transfusión plaquetaria. Esto es clínicamente relevante porque la transfusión plaquetaria se ha asociado de forma independiente a mayor sangrado, trombosis y mortalidad en niños con ECMO, lo que implica definir el umbral transfusional en ausencia de hemorragia activa[11].

Descenso de los factores de coagulación, síndrome de von Willebrand adquirido y coagulopatía por consumo

Descenso de los factores de coagulación

El deterioro de los factores de coagulación reconoce al menos tres mecanismos superpuestos: dilucional, de consumo y de disfunción cualitativa. El componente dilucional es inmediato al inicio del soporte, siendo proporcionalmente mayor en población pediátrica y neonatal[2,11]. El componente de consumo se debe a la generación continua de trombina secundaria al contacto sangre-superficie artificial: al finalizar el BCP, la concentración de fibrinógeno desciende entre 34 y 42% respecto de los valores preoperatorios[2]. Existe además un componente de disfunción cualitativa: en el BCP, la agregación plaquetaria puede reducirse entre 54 y 71% respecto del basal, con mayor magnitud cuanto mayor es la duración del bypass y menor la temperatura del paciente. La disfunción plaquetaria se correlaciona directamente con el sangrado clínico[2].

Síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS)

Entre el 79 y el 100% de los pacientes en ECMO desarrollan AVWS dentro de las primeras 24 horas de canulación[2]. Su mecanismo es doble: la reacción de fase aguda secundaria a la canulación estimula la liberación de factor de von Willebrand desde el endotelio, mientras que el elevado estrés de cizallamiento generado por la bomba centrífuga destruye selectivamente los multímeros de alto peso molecular, con la consiguiente caída de su actividad funcional pese al aumento antigénico[2]. El diagnóstico requiere pruebas específicas —antígeno de FvW, actividad de FvW y análisis de multímeros—, ya que los estudios convencionales de coagulación no lo reflejan[2,12]. Pese a su altísima prevalencia, el AVWS rara vez requiere intervención específica más allá del soporte con crioprecipitado, y revierte espontáneamente al discontinuar el ECMO[2].

Coagulopatía por consumo

Comparte mecanismos con la coagulación intravascular diseminada clásica. El daño tisular expone factor tisular, iniciando la generación sostenida de trombina y fibrina que, si no se controla, evoluciona hacia coagulopatía de consumo franca[2]. A esto se suma, en ECMO, un componente de hiperfibrinólisis secundaria identificable mediante pruebas viscoelásticas cuando es severa[2,12]. Un actor adicional es el déficit adquirido de factor XIII, presente hasta en el 88% de los pacientes en ECMO, que contribuye al riesgo de sangrado durante procedimientos invasivos[2].

Complicaciones trombóticas y hemorrágicas en ECMO veno-arterial y veno-venoso en adultos (tabla 2)

Complicaciones trombóticas en ECMO VA

El determinante más importante de trombosis asociada a las cánulas es la infección durante el soporte (OR 3.03; IC95% 1.14-8.03), seguida por la duración prolongada del ECMO (OR 1.12 por día); la anticoagulación (OR 0.21) y la edad avanzada (OR 0.97) actúan como factores protectores[6]. La reducción del flujo anterógrado pulmonar por disminución de la contractilidad ventricular izquierda puede favorecer microtrombosis intrapulmonar y trombosis espontánea en aurícula y ventrículo izquierdos[1]. La isquemia aguda de miembro afecta al 5.3% de los pacientes en el registro ELSO reciente (0.7% de amputaciones), con factores de riesgo ya descritos[1,6]. El ACV isquémico ocurre en aproximadamente 4% de los pacientes VA, siendo más frecuente en ECMO en paro cardíaco (ECPR) (7%); la canulación carotídea triplica el riesgo respecto de la femoral[1].

Complicaciones hemorrágicas en ECMO VA

La tasa global de sangrado en VA-ECMO se sitúa en torno al 30% (rango 23-40%)[6]. El sangrado del sitio quirúrgico se observa en 14.5%, el del sitio de canulación en 12.5%, la hemorragia pulmonar en 2.3% y la intracraneal en 1.4%[6]. El sangrado retroperitoneal, atribuido a trauma arterial post-canulación, ocurre en un 7%[6]. El ACV hemorrágico tiene peor pronóstico que el isquémico: solo 1 de cada 10 pacientes con hemorragia cerebral sobrevive, frente a 1 de cada 4 con isquemia cerebral[1].

Una cohorte prospectiva multicéntrica holandesa reciente (558 pacientes en VA-ECMO) aporta una perspectiva temporal detallada del sangrado mayor: el 42% de los pacientes presentó al menos un episodio, con una incidencia de 112 eventos por 1000 días de soporte[13]. La mayoría del sangrado fue precoz (<48 h; 56% de los eventos), localizado principalmente en el sitio de canulación (37%) y a nivel intratorácico (38%); el sangrado tardío (≥48 h) fue predominantemente intratorácico (53%), con un segundo pico de incidencia alrededor del día 5 en pacientes quirúrgicos, atribuido a taponamiento cardíaco[13]. El sexo femenino y el menor peso corporal se asociaron de forma independiente al sangrado (p<0.01)[13]. En el análisis de marcadores seriados, el sangrado estuvo precedido, en las 48 horas previas, por un aumento del aPTT, el tiempo de protrombina, el anti-Xa y el INR, junto con un descenso del recuento plaquetario, la hemoglobina y los leucocitos[13]. El sangrado se asoció de forma independiente a mayor mortalidad en UCI (HR 1.39; IC95% 1.09-1.76)[13]. Los autores concluyen que los umbrales fijos de laboratorio (por ejemplo, aPTT 50-70 s) simplifican en exceso un fenómeno dinámico, y plantean que un modelo de riesgo hemorrágico basado en la evolución temporal de múltiples marcadores —más que en valores aislados— podría permitir un manejo anticoagulante más individualizado[13].

Complicaciones trombóticas en ECMO VV

A diferencia del VA, en el VV la trombosis predomina sobre el sangrado, con menor impacto en la supervivencia; la isquemia de miembro es prácticamente inexistente[6]. La prevalencia combinada de tromboembolismo alcanza hasta 58.2% en un metaanálisis, atribuido a mayor duración del soporte, anticoagulación menos intensa y ausencia de canulación arterial[6]. El modo VV es factor de riesgo independiente de TVP post-decanulación (OR 5.5)[8], por el mayor calibre de las cánulas venosas.

Tabla 2. Complicaciones: ECMO VA y ECMO VV

Complicación	ECMO VA	ECMO VV
Trombosis de circuito	9.2%[6]	16.8%[6]
TVP post-decanulación	Referencia	OR 5.5 frente a VA[8]
Isquemia aguda de miembro	5.3% (hist. 16.9%)[1,6]	Rara[6]
ACV isquémico/hemorrágico	~4%[1]	No destacado
Sangrado global	~30%[6]	22% (ELSO) / 52.5% (PROTECMO)[6,7]
Sangrado sitio quirúrgico	14.5%[6]	6.1%[6]
Hemorragia intracraneal	1.4%[6]	2.8%[6]

Complicaciones hemorrágicas en ECMO VV

La tasa de sangrado global es menor que en VA: 22% según registro ELSO[6]; en PROTECMO, específico de VV (n=652), el 52.5% de los pacientes presentó al menos un episodio de sangrado[7]. Los factores de riesgo identificados incluyen edad avanzada, duración del ECMO, canulación quirúrgica, terapia de reemplazo renal y posición prona[6], además de COVID-19, sepsis y aPTT elevado[7].

Anticoagulación: agentes, dosis, monitoreo

Agentes anticoagulantes

La heparina no fraccionada (HNF) es el anticoagulante de elección en la mayoría de los centros[2,11]. Se une a la antitrombina, potenciando su actividad inhibitoria sobre trombina y factores Xa, IXa, XIa y XIIa. Sus ventajas son la reversibilidad con protamina, bajo costo y amplia disponibilidad; sus desventajas, la alta antigenicidad y la farmacocinética impredecible[2,11].

Dosis, rangos terapéuticos y diferencias entre VA y VV

Dosis inicial habitual: 50-100 U/kg al momento de la canulación. ACT objetivo: 180-220 s[1]. aPTT objetivo clásico: 1.5-2.5x basal (~50-75 s)[1], en revisión a la baja. La guía ELSO 2014 recomienda anti-Xa 0.3-0.7 UI/mL [12]; Kanji et al. proponen trabajar en el extremo inferior (0.2-0.5 UI/mL), con un target aún más bajo en VV (0.2-0.3 UI/mL)[12].

El estudio PROTECMO (VV, 8471 días-ECMO en 41 centros) documentó una mediana de aPTT de 52 s (RIC 39.2-60.9) en la práctica real, con una caída promedio de 5.3 s tras cada episodio de sangrado (ocurrido en 53% de los pacientes)[7]. La HNF fue el anticoagulante inicial en 77.6% de los pacientes, pero 18.7% comenzó el ECMO sin ningún anticoagulante, generalmente por sangrado activo[7]. Solo el 46% mantuvo una única estrategia durante todo el soporte: la anticoagulación resultó ser, en la práctica, un proceso altamente dinámico[7].

Monitoreo

Distintas pruebas de laboratorio son usadas para el monitoreo del efecto heparínico en ECMO. El ACT es rápido y point-of-care, pero sin validación prospectiva en ECMO y afectado por múltiples factores del paciente crítico[12]. El aPTT es el mejor predictor de sangrado, pero con alta variabilidad entre reactivos y laboratorios[12]. El anti-Xa es considerado el estándar de referencia del efecto de heparina y mejor predictor de trombosis, aunque es costoso y no siempre disponible[12]. En PROTECMO, la correlación entre aPTT y dosis de heparina fue muy débil (Spearman 0.24; $p<0.01$)[7], y la ocurrencia de sangrado modificó la estrategia de monitoreo utilizada, aumentando el uso de anti-Xa y TEG[7]. Pruebas complementarias incluyen viscoelastometría (TEG/ROTEM), antitrombina, generación de trombina, D-dímero y agregometría plaquetaria[12], con la limitación de la disponibilidad.

El estudio RATE es el primer ensayo aleatorizado, multicéntrico que compara intensidad de anticoagulación en ECMO (330 pacientes, VV y VA combinados)[4]. Comparó HNF estándar (aPTT 2.0-2.5x basal), HNF dosis baja (1.5-2.0x basal) y HBPM terapéutica subcutánea. El punto final primario combinado (sangrado severo + tromboembolismo severo + mortalidad a 6 meses) ocurrió en 81% (HNF estándar) vs. 72% (HNF dosis baja) vs. 75% (HBPM), cumpliendo no inferioridad para ambas estrategias de menor intensidad[4]. El sangrado severo fue menor con dosis baja (58%) y HBPM (59%) vs. estándar (65%), sin exceso de complicaciones tromboembólicas (10%, 9% y 11% respectivamente) [4]. La mortalidad a 6 meses fue 50%, 42% y 44% respectivamente[4].

Anticoagulantes alternativos a la heparina

La bivalirudina, inhibidor directo de trombina, actúa independientemente de la antitrombina, con farmacocinética más predecible y sin trombocitopenia inmunomediada[2,11]. El argatroban es otro inhibidor directo de trombina parenteral, alternativo cuando la heparina está contraindicada[12]. Ninguno tiene antídoto de reversión específico, y se monitorizan con aPTT (objetivo 50-60 s)[1,11]. La HBPM fue validada por primera vez de forma robusta en el ensayo RATE, con menor requerimiento transfusional y menos recambios de oxigenador que la HNF[4].

Anticoagulación en trombocitopenia inducida por heparina (HIT)

Aproximadamente 4-7% de los pacientes en ECMO desarrollan HIT[12]; en PROTECMO se reportó en 4.5% (29/652 pacientes)[7]. Ante sospecha, se debe suspender inmediatamente la heparina y reemplazarla por un anticoagulante no heparínico mientras

se espera la confirmación por ELISA anti-PF4[12]. En PROTECMO, de los 29 casos, en 14 se suspendió la anticoagulación sin reemplazo, en 6 se cambió a argatroban y en 5 a bivalirudina[7], con predominio geográfico de bivalirudina en Norteamérica y argatroban en Europa[7]. El ensayo RATE excluyó explícitamente a los pacientes con HIT confirmada[4].

Manejo de la coagulopatía en BPC y ECMO

El monitoreo de la anticoagulación en BCP difiere sustancialmente del de ECMO. Las dosis elevadas de heparina requeridas invalidan al aPTT y al anti-Xa como herramientas de monitoreo intraoperatorio (ambos pierden validez con concentraciones de heparina superiores a 1 U/mL), por lo que el ACT sigue siendo la única prueba point-of-care práctica en el quirófano, con un objetivo habitual de 400-480 s según las guías de la Society of Thoracic Surgeons[5]. Sin embargo, dosis u objetivos de ACT más altos no necesariamente son más beneficiosos: el estudio piloto HepDOSE, que comparó dosis de heparina de 300, 400 y 500 U/kg con objetivos de ACT de 500, 600 y 700 s, no encontró diferencias en requerimiento transfusional ni en sangrado a las 24 horas entre los distintos esquemas[5].

El manejo transfusional también difiere: durante el BCP, la transfusión de hemoderivados distintos de glóbulos rojos es infrecuente y suele postergarse hasta separar al paciente del bypass; la transfusión de plaquetas en particular se desaconseja durante el soporte por su rápida activación y destrucción en el circuito. Esto contrasta con el ECMO, donde la transfusión de plaquetas y crioprecipitado es una práctica activa y rutinaria durante todo el soporte[5]. Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico o aminocaproico) tienen uso rutinario recomendado en BCP (Clase I, Nivel A, guías STS/SCA/AmSECT/SABM), mientras que en ECMO se reservan para sangrado activo o hiperfibrinólisis documentada, generalmente acompañados de recambio del circuito u oxigenador[5]. La desmopresina reduce el sangrado y los requerimientos transfusionales en subgrupos seleccionados de BCP (bypass mayor a 140 minutos, disfunción plaquetaria urémica, uso de antiagregantes), un beneficio que no se replicó en pacientes de ECMO; en este último contexto, en cambio, el concentrado de factor de von Willebrand sí demostró reducir el sangrado, aunque con una posible asociación a mayor riesgo trombótico[5].

Respecto de anticoagulantes alternativos, la bivalirudina fue validada en BCP por los ensayos aleatorizados EVOLUTION-ON y EVOLUTION-OFF, que no mostraron diferencias en éxito del procedimiento frente a heparina con reversión con protamina; sin embargo, su manejo es más complejo en este contexto por la ausencia de antídoto de reversión y por un metabolismo que se enlentece con la sangre estancada del reservorio venoso, la hipotermia y la acidosis —factores todos presentes durante el BCP—, lo que explica su uso mucho más limitado que en ECMO pese a la evidencia favorable[5]. El argatroban cuenta con evidencia más escasa en BCP, y varios reportes de casos han documentado sangrado prolongado y formación de trombos en el circuito con su uso, un perfil menos favorable que el descrito en ECMO[5]. Tanto la Bivalirudina como el argatroban no están disponibles en la actualidad en Argentina.

Situaciones clínicas especiales

Antiagregación en infarto agudo de miocardio con shock cardiogénico bajo ECMO VA

Chowdhury et al. compararon retrospectivamente tres estrategias antiplaquetarias post-angioplastia en 72 pacientes con IAM-shock cardiogénico bajo VA-ECMO: aspirina sola (n=33), terapia antiplaquetaria dual (n=25) y sin antiagregación (n=14), todos con anticoagulación sistémica[14]. Ningún paciente desarrolló trombosis de stent clínicamente evidente en ninguno de los tres grupos[14]. El sangrado mayor no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos (33.3% vs. 48.0% vs. 50.0%; p=0.396), aunque la hemorragia intracraneal fue numéricamente más frecuente con terapia dual (24.0% vs. 12.1% con aspirina)[14]. Los autores proponen que el propio ECMO podría ejercer un efecto antiplaquetario intrínseco por el estrés de cizallamiento sobre el factor de von Willebrand, lo que explicaría la ausencia de trombosis de stent incluso sin antiagregación[14]. Concluyen que la monoterapia con aspirina más anticoagulación sistémica podría ser suficiente para prevenir la trombosis del stent, minimizando el riesgo hemorrágico frente a la terapia antiplaquetaria dual[14].

Conclusiones

La circulación extracorpórea y el ECMO generan un deterioro hemostático bidireccional: el mismo cir-

cuito que predispone a la trombosis del sistema y del paciente es, simultáneamente, la principal causa de sangrado. Esta dualidad debe guiar el manejo clínico dinámico más que cualquier mecanismo aislado.

El sangrado, no la trombosis, es la complicación más prevalente y la más fuertemente asociada a mortalidad en la mayoría de las series revisadas, particularmente en ECMO VA. La trombocitopenia, el descenso de los factores de coagulación, el síndrome de von Willebrand adquirido y la coagulopatía por consumo se superponen y potencian entre sí, y su manejo exige monitoreo individualizado más que umbrales transfusionales rígidos.

La evidencia de mayor calidad disponible hasta la fecha —el ensayo RATE, el metaanálisis de Zhang et al., la revisión sistemática de Olson et al. sobre ECMO sin anticoagulación, y los datos de vida real de PROTECMO— converge en una misma dirección: las estrategias de anticoagulación de menor intensidad reducen el sangrado sin aumentar la trombosis, tanto en VA como en VV[4,6,7,10]. Esto implica reconsiderar los objetivos terapéuticos clásicos.

No existe una única prueba de monitoreo óptima: el aPTT predice mejor el sangrado, el anti-Xa predice mejor la trombosis, y la evidencia respalda usarlos de forma complementaria[12]. Asimismo el riesgo de sangrado varía marcadamente en el tiempo, con marcadores de coagulación que se alteran ya en las 48 horas previas al evento, lo que refuerza la necesidad de modelos de riesgo dinámico por sobre los umbrales fijos[13]. En poblaciones especiales, como el infarto con shock cardiogénico bajo VA-ECMO con angioplastia coronaria, la evidencia preliminar sugiere que la monoterapia antiplaquetaria podría ofrecer protección antitrombótica adecuada minimizando el riesgo hemorrágico[14].

Existen limitaciones importantes, como la heterogeneidad en las definiciones de sangrado y trombosis entre estudios, el predominio de diseños observacionales, y la escasez de ensayos aleatorizados en VA-ECMO puro y en HIT.

El paciente en ECMO presenta una enfermedad crítica de base, a la que se suman las alteraciones inducidas por el soporte extracorpóreo; esta interacción genera una dinámica compleja que exige un abordaje multidisciplinario e individualizado según el riesgo de cada paciente.

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

Bibliografía

1. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM y col. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol 2019;73:698-716.
2. Fang ZA, Navaei AH, Hensch L y col. Hemostatic Management of Extracorporeal Circuits Including Cardiopulmonary Bypass and Extracorporeal Membrane Oxygenation. Semin Thromb Hemost. 2020 Feb;46(1):62-72.
3. Raasveld SJ, van den Oord C, Schenk J y col. The interaction of thrombocytopenia, hemorrhage, and platelet transfusion in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a multicenter observational study. Crit Care 2023;27:321.
4. van Minnen O, Oude Lansink-Hartgring A, van Amstel RBE y col. Standard-dose unfractionated heparin versus low-dose unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in extracorporeal life support (RATE): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2026 Jul 25;408(10552):357-366.
5. Abraham AS, Wakefield BJ. Pro: Hemostasis Management of Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Is Different Than Cardiopulmonary Bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 2025;39:2532-2536.
6. D'Ayala M, Gulkarov I. Extracorporeal life support in adults in the intensive care unit: Vascular complications. UpToDate 2026.
7. Martucci G, Giani M, Schmidt M y col. Anticoagulation and Bleeding during Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Insights from the PROTECMO Study. Am J Respir Crit Care Med 2024;209:417-425.
8. van Minnen O, van den Bergh WM, Droogh JM y col. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis after extracorporeal life support. Artif Organs 2022;46:1893-1900.
9. Peperstraete H, Vandewiele K, Devreese KMJ y col. Extracorporeal life support and Modification Of Hemostasis: the ELMOH trial. Crit Care 2026;30:253.

10. Olson SR, Murphree CR, Zonies D y col. Thrombosis and bleeding in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) without anticoagulation: a systematic review. ASAIO J 2021;67:290-296.

11. Carmona C, Nellis ME, Karam O. Anticoagulation and hemostasis on extracorporeal membrane oxygenation. Curr Opin Pediatr 2023;35:297-302.

12. Kanji R, Vandenbriele C, Arachchillage DRJ y col. Optimal Tests to Minimise Bleeding and Ischaemic Complications in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. Thromb Haemost 2022;122:480-491.

13. Pladet LCA, Boubrik H, Luijken K y col. Clinical correlates for major bleeding during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: a time-dependent perspective. Crit Care. 2026 Mar 26.

14. Chowdhury JM, Ferri M, Looby M y col. Efficacy and safety of single antiplatelet therapy with anticoagulation in patients with AMI-cardiogenic shock requiring VA-ECMO. Perfusion. 2026 Jun 10:2676591261459249.

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

Anticoagulación en válvulas protésicas cardíacas

Anticoagulation in prosthetic heart valves

Andrea S Rossi.

Hospital universitario Fundación Favaloro, CABA, Argentina

arossi@ffavaloro.org

SIMPOSIO: CON EL CORAZÓN EN LA HEMOSTASIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 19-24, 2026

Palabras claves: anticoagulación; válvulas; trombosis.

Keywords: anticoagulation; valves; thrombosis.

La anticoagulación en pacientes sometidos a un reemplazo valvular representa uno de los aspectos más relevantes del manejo a largo plazo, para prevenir la trombosis valvular y evitar la embolia sistémica[1]. La elección de la estrategia antitrombótica depende de múltiples factores, entre ellos el tipo de prótesis implantada (mecánica o biológica), su localización (aórtica o mitral), la técnica de implantación (quirúrgica o transcatéter), las comorbilidades del paciente (fibrilación auricular [FA] u otras indicaciones de anticoagulación crónica) y el riesgo individual de trombosis. Sin terapia anticoagulante, el riesgo de eventos tromboembólicos por año luego de un remplazo valvular varía según el tipo de válvula implantada (biológica o mecánica) y de la posición anatómica (mitral, aórtica, tricúspide); en las válvulas biológicas en posición aortica es del 0,5-1%, en posición mitral 1-3% y en prótesis mecánicas aorticas 5-14%14 , en mitrales 23% y en remplazos múltiples mecánicos > del 25% por año[1,2-7].

El riesgo de sangrado producto del tratamiento anticoagulante ,también debe ser tenido en cuenta. La incidencia de hemorragia mayor con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK) es 1,5-2% por año, el sangrado intracraneano que generalmente es el más grave tiene una incidencia de 0,5-1 % por año, con una mortalidad mayor al 50%[14] . Diversos estudios han demostrado que con RIN (Razón Internacional Normatizada) > 5 aumenta exponencialmente el riesgo hemorrágico y < 2,0 el riesgo trombótico, de ahí la importancia del control estricto para mantener el tiempo en rango terapéutico (TTR) lo más elevado posible (> 60%)[1,2-7], consensos internacionales recomiendan el autocontrol ("self-testing") en pacientes seleccionados, con dispositivos "point of care"[6,7].

-Las prótesis mecánicas continúan ofreciendo la mayor durabilidad, especialmente en pacientes jóvenes, pero requieren anticoagulación oral de por vida con AVK[3].

Los objetivos de RIN varían entre 2.0 y 3.5 según posición valvular y factores de riesgo asociados[5]. En las válvulas mecánicas aórticas modernas de doble hemidisco ("bileaflet") y sin factores adicionales de riesgo tromboembólico, el objetivo habitual es mantener un RIN de 2,5 (2,0-3,0). Cuando existen factores de riesgo adicionales, como FA, episodios previos de tromboembolismo, disfunción ventricular

izquierda, estados de hipercoagulabilidad o el uso de prótesis de generaciones antiguas, el objetivo terapéutico aumenta a un RIN de 3,0 (2,5-3,5)[1].

En las válvulas mecánicas mitrales se recomienda mantener un RIN objetivo de 3,0 (2,5-3,5) debido a su mayor riesgo trombótico. Igual que en válvulas mecánicas tricúspide, aunque dado el gran riesgo trombótico, se utilizan biológicas o implantes x vía hemodinámica[14].

En los pacientes portadores de una válvula mecánica aórtica "On-X" sin factores de riesgo tromboembólico, las guías contemplan que, luego de los primeros 3 meses posteriores a la cirugía, puede utilizarse un objetivo de RIN más bajo (1,5–2,0) recomendación 2b, más aspirina 100 mg diarios[1-14].

Para los pacientes que son portadores de una prótesis mecánica y presentan un alto riesgo embolico, por factores de riesgo cardiovascular asociados, o antecedentes de ACV en rango o aumento del gradiente valvular se recomienda el agregado de AAS 100 mg por día[4-14].

En pacientes con necesidad de ACO, no se recomienda utilizar de manera rutinaria un tratamiento antiagregante dual (ej: aspirina + clopidogrel) .En caso de angioplastia con stent reciente y alto riego anatómico coronario o trombosis previa del stent, etc , se sugiere triple esquema durante 1 mes y luego continuar con ACO y clopidogrel[14].

Los DOACS no están indicados tras el fracaso demostrado en el ensayo

RE-ALIGN, donde el dabigatrán mostró mayor tasa de trombosis y sangrado[5]. También se destaca que su utilización en prótesis mecánicas "On-X" no ha demostrado beneficios y, por lo tanto, tampoco se recomiendan en estas válvulas.

La selección del tipo de prótesis constituye una decisión compartida entre el equipo tratante y el paciente. Las guías internacionales enfatizan la importancia de considerar, no sólo la edad y la expectativa de vida, sino también las preferencias individuales, el estilo de vida, la posibilidad de un embarazo futuro, la adherencia al tratamiento, la capacidad para realizar controles periódicos del RIN, el riesgo hemorrágico, las comorbilidades y la probabilidad de requerir nuevas intervenciones valvulares, lo que implica mayor morbimortalidad.

En este sentido cada vez más los cardiocirujanos se inclinan por válvulas biológicas, aun en pacientes jóvenes, teniendo en cuenta el avance de técnicas hemodinámicas que a futuro, evitarían nuevas cirugías.

Las Guías[1] recomiendan para personas menores de 50 años sin contraindicaciones para anticoagulación, una válvula mecánica. Entre los 50 y 65 años, la elección debe individualizarse considerando la expectativa de vida, el riesgo de sangrado y las preferencias del paciente. En mayores de 65 años generalmente se favorece el implante de una válvula biológica, dado que además esta población tiene mayor riesgo hemorrágico bajo ACO.

Las válvulas biológicas presentan un riesgo significativamente menor de trombosis una vez completado el proceso de endotelización y, en ausencia de otras indicaciones, no suelen requerir anticoagulación permanente[2-7]. En el caso de las aorticas las guías indican ACO por 3 meses o AAS 100 mg, en este sentido las americanas están más a favor de ACO y las europeas de AAS 100 por tiempo indefinido. En mitrales, tricúspideas o pulmonares, enfatizan en completar ACO 3-6 meses[14] especialmente en pacientes con mayor riesgo tromboembólico o según criterio clínico. El tratamiento siempre debe individualizarse valorando el equilibrio entre el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado[1-2-3-7].

Con respecto a los DOACS en válvulas biológicas, la recomendación en post implante inmediato es aún controversial[1-3]. El ensayo ENBALV[8] (Edoxabán en terapia anticoagulante después del reemplazo quirúrgico de válvula bioprotésica) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de fase 3, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de edoxabán en comparación con warfarina dentro de los 3 meses posteriores al reemplazo de válvula bioprotésica en la posición aórtica o mitral, o ambas[8]

El edoxabán mostró una baja incidencia de eventos tromboembólicos y formación de trombos intracardíacos en comparación con warfarina.

La incidencia de eventos de hemorragia mayor fue más importante en el grupo de edoxabán, sin eventos mortales, por lo que concluyeron que el edoxabán podría ser una posible terapia anticoagulante alternativa en la fase temprana posterior al reemplazo de una válvula bioprotésica, faltan estudios solidos que respalden.

El rivaroxabán y la Warfarina también se compararon en otro estudio, si bien demostró la no inferioridad del rivaroxabán frente a la Warfarina, < del 20 % de los pacientes incluidos se habían sometido

a reemplazos biológicos en los 3 meses previos y no incluyo pacientes en ritmo sinusal[9-10]. La utilización de DOACS, luego de un implante biológico, si existe otra causa para ACO (FA), es reforzado por varios autores[10-13].

En pacientes añosos con riesgo quirúrgico aumentado, la técnica de reemplazo valvular aórtico transcatéter (TAVI) ha incorporado un nuevo escenario clínico. En este aspecto los pacientes presentan bajo grado de trombosis valvular y de complicaciones hemorrágicas, no obstante esto ha sido objeto de numerosos ensayos clínicos, modificando sustancialmente las recomendaciones terapéuticas en los últimos años[1-2-7]. El tratamiento se basa en antiagregantes, principalmente AAS 100 mg por día, salvo que el paciente tenga otra causa para ACO crónica (ej : FA), en estos casos solo recibe ACO[1-7-13-14].

Con respecto a otras válvulas transcatéter (vía hemodinámica), como la mitraclip[13-15], para insuficiancia mitral, triclip16 para insuficiencia tricúspidea, el tratamiento se basa en la antiagregación con AAS 100 mg, dado que no existen ensayos aleatorizados que definan el esquema óptimo, en algunos centros optan por clopidogrel 75. El estudio EVEREST II y COAPT indicaron 1 mes de AAS 100 + Clopidogrel 75 y luego continuaron solo con AAS. En caso de otra indicación de ACO se utiliza solo tratamiento anticoagulante, con baja evidencia podrían utilizarse DOACS. En el caso de colocación hemodinámica de "valve in valve" 3 mitral o tricúspidea,-consiste en colocar otra válvula biológica sobre una bioprótesis degradada-, si bien la evidencia es escasa el consenso de expertos indican tratamiento con AVK por 3 meses.

En los pacientes con FA y enfermedad valvular nativa, excepto aquellos con estenosis mitral reumática moderada o grave o con válvulas mecánicas, los anticoagulantes orales directos (DOACS) constituyen una alternativa eficaz a los AVK. En cambio, cuando existe estenosis mitral reumática asociada a FA, el tratamiento recomendado continúa siendo un AVK[1-2-7].

En pacientes que desarrollan FA luego del reemplazo quirúrgico de una válvula biológica o tras una reparación valvular, el uso de AVK es considerado una estrategia razonable, dado que durante los primeros 3 meses, existe mayor riesgo de derrame pericárdico relacionado a la pericardiectomia y el manejo de reversión para un drenaje pericárdico, en nuestro medio, es más simple con un AVK. Luego de este periodo, los pacientes podrían optar por un DOAC[1-7].

Situaciones especiales:

- **Manejo de eventos tromboembólicos en pacientes con válvulas protésicas**

Si un paciente con una válvula mecánica presenta un accidente cerebrovascular o una embolia sistémica mientras mantiene un RIN terapéutico, resulta razonable aumentar el objetivo del RIN y/o agregar aspirina 100 mg.

En trombosis de una válvula biológica mientras el paciente recibe anticoagulación adecuada, puede considerarse intensificar el tratamiento con antagonistas de la vitamina K hasta alcanzar un RIN mayor durante un período determinado. Si la trombosis valvular (objetivada a veces por aumento de gradientes o por imágenes) ocurre en una válvula biológica, cuando el paciente ya suspendió ACO, es razonable re iniciar el tratamiento con AVK, por tiempo indeterminado.

En los pacientes con válvulas biológicas implantadas mediante procedimiento transcatéter (TAVI) que desarrollan tromboembolismo o trombosis valvular incluso subclínica (HALT)[11], debe evaluarse el uso de AVK en lugar de tratamiento antiagregante.

- **Intervención en la trombosis de válvulas mecánicas**

Las recomendaciones establecen que los pacientes con trombosis de una válvula mecánica, del lado izquierdo y síntomas compatibles con obstrucción valvular deben recibir tratamiento inmediato.

Las opciones terapéuticas incluyen la administración de fibrinolíticos a dosis reducidas mediante infusión lenta o cirugía de urgencia[12-14]. La elección entre ambas estrategias dependerá de las características clínicas del paciente, el tamaño del trombo, la estabilidad hemodinámica (insuficiencia cardiaca, etc), la experiencia del centro y el riesgo quirúrgico. Los pacientes que más se benefician del uso de fibrinolíticos son los de más alto riesgo quirúrgico, si bien el éxito del procedimiento es alto (80%) el riego embolico también alrededor del 10%.

El objetivo principal es restaurar rápidamente el funcionamiento normal de la prótesis y disminuir el riesgo de embolia, insuficiencia cardíaca y muerte.

- **Anticoagulación en pacientes con endocarditis infecciosa y válvulas protésicas**

La presencia de endocarditis infecciosa en pacientes portadores de válvulas protésicas representa un desafío terapéutico debido al equilibrio que debe mantenerse entre el riesgo tromboembólico y el riesgo de hemorragia. Durante la fase aguda de la infección, la anticoagulación debe evaluarse de manera individual, considerando la evolución clínica del paciente, la presencia de complicaciones neurológicas y la posibilidad de requerir cirugía cardíaca urgente[1-3].
En pacientes estables hemodinamicamente y sin signos neurológicos, luego de un periodo razonable de suspensión de ACO, podrían reiniciar AVK[14].
Cuando existen eventos embólicos cerebrales, hemorragia intracraneal o una indicación quirúrgica inmediata, es necesario suspender temporalmente el tratamiento anticoagulante. Estas decisiones deben adoptarse de forma multidisciplinaria, valorando tanto la protección de la válvula protésica como la seguridad del paciente.

- **Anticoagulación durante el embarazo en mujeres con válvulas protésicas**

El embarazo constituye una situación de alto riesgo en mujeres portadoras de válvulas mecánicas debido al aumento fisiológico del estado protrombótico. El manejo debe buscar un equilibrio entre la prevención de la trombosis valvular materna y la disminución del riesgo fetal asociado a ACO[1-3-7].
Las pacientes deben recibir asesoramiento antes del embarazo para conocer los riesgos maternos y fetales, planificar el tratamiento anticoagulante y organizar un seguimiento conjunto entre cardiología, obstetricia especializada y hematología.

- **Estrategias de anticoagulación durante la gestación**

El tratamiento anticoagulante durante el embarazo debe individualizarse según el tipo de válvula, antecedentes de trombosis, la dosis necesaria de anticoagulantes, la edad gestacional y las preferencias de la paciente, siempre procurando ofrecer la mayor seguridad posible tanto para la madre como para el feto[1-3].
Los AVK proporcionan la mejor protección frente a la trombosis de las válvulas mecánicas, aunque durante el primer trimestre aumentan el riesgo de embriopatía y otras complicaciones fetales. Por este motivo, en determinadas pacientes puede optarse por el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) siempre con un control estricto de los niveles de anticoagulación. La paciente debe ser informada de estos riesgos y si bien en nuestro medio elegimos rotar a las pacientes a HBPM 14 durante el 1~ trimestre y luego retomar el AVK, las Guías Americanas consideran continuar el AVK (Warfarina) dependiendo la dosis que la paciente vienen recibiendo (> o < a 5 mg)[1-3]. La elección del tratamiento requiere una evaluación continua del riesgo materno y fetal durante toda la gestación.

- **Seguimiento de la anticoagulación durante el embarazo**

Las pacientes embarazadas con válvulas protésicas mecánicas requieren un control mucho más estrecho que el resto de las embarazadas.
Cuando se utiliza HBPM es necesario monitorizar periódicamente la actividad del Factor anti-Xa, para asegurar que el efecto anticoagulante sea adecuado y minimizar el riesgo de trombosis valvular (optimo 0,8-1,2)[14]. Del mismo modo, cuando se emplean antagonistas de la vitamina K, el RIN debe mantenerse dentro del rango terapéutico recomendado para cada tipo de prótesis.
El seguimiento debe realizarse mediante controles clínicos, ecocardiográficos y de laboratorio durante toda la gestación.

- **Manejo cercano al parto**

A medida que se aproxima el parto, el tratamiento anticoagulante debe modificarse para disminuir el riesgo de hemorragia materna y permitir un parto seguro[1-3].
La planificación del momento del parto resulta fundamental para reducir las complicaciones tanto maternas como fetales. Se reemplazan los AVK por HBPM en la semana 36 y hasta 24 hs antes del nacimiento[14].
Después del nacimiento, la anticoagulación debe reiniciarse tan pronto como las condiciones clínicas lo permitan, considerando nuevamente el riesgo de sangrado y el riesgo de trombosis de la válvula protésica. Generalmente entre las 8-10 hs del alumbramiento se re inicia HBPM a dosis intermedias y se continua progresando cada 12 hs.

CONCLUSIONES

Los reemplazos valvulares en pacientes con cardiopatías continúan siendo un gran desafío y dada la escasez de evidencia en algunos aspectos relacionados con las valvulopatías, varios de los lineamientos se basan en el consenso de expertos. Por lo tanto, en determinadas circunstancias clínicas, tenemos que desviarnos de las recomendaciones de las Guías y la toma de decisiones deben basarse en un enfoque colaborativo y multidisciplinario del "Heart/Blood Team", centrado en las características individuales, las necesidades, el pronóstico y la preferencia del paciente[7]. El manejo antitrombótico del paciente con reemplazo valvular requiere un enfoque dinámico e individualizado que integre las características de la prótesis y el perfil clínico, entre otras cosas. Se debe optimizar la prevención de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas, favoreciendo una atención centrada en el paciente, acorde con las pautas de las Guias, pero teniendo en cuenta que cada individuo requiere una evaluación minuciosa de su caso y un manejo multidisciplinario en cada centro de atención

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

Bibliografía

1. Jennifer S. Lawton, MD, FAHA, Chair; Jacqueline E. Tamis-Holland, MD, FAHA, FACC, FSCAI, Vice Chair; Sripal Bangalore, MD, MHA, FACC, FAHA, FSCAI; Eric R. Bates, MD, FACC, FAHA; Theresa M. Beckie, PhD, FAHA; James M. Bischoff, MEd; John A. Bittl, MD, FACC; A. Zwischenberger, MD. Circulation. 2021 ACC/AHA/SCAI Guidelines for Coronary Artery Revascularization: Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines Volume 145, Issue 3. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001038
2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: Eur Heart J. 2022 Jun 1;43(21):2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac051. PMID: 34453165.
3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C; ACC/AHA Joint Committee Members; O'Gara PT, Beckman JA, Levine GN, Al-Khatib SM, Armbruster A, Birtcher KK, Ciggaroa J, Deswal A, Dixon DL, Fleisher LA, de las Fuentes L, Gentile F, Goldberger ZD, Gorenek B, Haynes N, Hernandez AF, Hlatky MA, Joglar JA, Jones WS, Marine JE, Mark D, Palaniappan L, Piano MR, Spatz ES, Tamis-Holland J, Wijeysundera DN, Woo YJ. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Aug;162(2):e183-e353. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.002. Epub 2021 May 8. PMID: 33972115.
4. Lehto J, Björn R, Halminen O, Linna M, Haukka J, Putaala J, Mustonen P, Kinnunen J, Hartikainen J, Airaksinen JKE, Kiviniemi TO, Lehto M. Quality of anticoagulation and outcomes after mechanical aortic valve replacement in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2025 Aug 11;11(5):654-664. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaf028. PMID: 40366898; PMCID: PMC12342859.
5. John W. Eikelboom, MD, Stuart J. Connolly, MD, Martina Brueckmann, MD, Christopher B. Granger, MD, Arie P. Kappetein, MD, Ph.D., Michael J. Mack, MD, Jon Blatchford, C.Stat., +10; Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves, For RE-ALIGN Investigators, Published September 26, 2013N Engl J Med 2013; 369: 1206-1214DOI: 10.1056/NEJMoa1300615 Vol. 369 No. 13 Copyright © 2013.
6. Huang L, Ouyang C, Ye X, Ren M, Da Q, Han Z. Anticoagulation monitoring using point-of-care testing combined with mobile remote

management in postoperative cardiac valve replacement patients receiving warfarin therapy: A single-center cross-sectional study. Medicine (Baltimore). 2026 Jan 30;105(5):e47395. doi: 10.1097/MD.0000000000047395. PMID: 41630238; PMCID: PMC12863857.

7. Praz F, Borger MA, Lanz J, Marin-Cuartas M, Abreu A, Adamo M, Ajmone Marsan N, Barili F, Bonaros N, Cosyns B, De Paulis R, Gamra H, Jahangiri M, Jeppsson A, Klautz RJM, Mores B, Pérez-David E, Pöss J, Prendergast BD, Rocca B, Rosselló X, Suzuki M, Thiele H, Tribouilloy CM, Wojakowski W; ESC/EACTS 2025 Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 21 de noviembre de 2025;46(44):4635-4736. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf194.PMID: 40878295

8. Izumi C, Amano M, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yaku H, Eishi K, Sakaguchi T, Ohno N, Hiraoka A, Okada K, Saiki Y, Miura T, Komiya T, Minami M, Yamamoto H, Omae K; ENBALV Trial Investigators. Efficacy and Safety of Edoxaban in Anticoagulant Therapy Early After Surgical Bioprosthetic Valve Replacement: A Randomized Clinical Trial. Circ Cardiovasc Interv. 2025 Jul;18(7):e015108. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.015108. Epub 2025 May 12. PMID: 40663622.

9. Collet JP, Berti S, Cequier A, Van Belle E, Lefevre T, Leprince P, Neumann FJ, Vicaut E, Montalescot G. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial. Am Heart J. 2018 Jun;200:44-50. doi: 10.1016/j.ahj.2018.03.008. Epub 2018 Mar 10. PMID: 29898848.

10. Pasciolla S, Zizza LF, Le T, Wright K. Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin after bioprosthetic valve replacement. Clin Drug Investig . 2020;40:839–845. doi: 10.1007/s40261-020-00939-x

11. Marchandot B, Trimaille A, Kikuchi S, Truong DP, Carmona A, Morel O. Subclinical Leaflet Thrombosis and Subclinical Aortic Valve Complex Thrombosis in TAVR. JACC Adv. 2025 Sep;4(9):102085. doi: 10.1016/j.jacadv.2025.102085. Epub 2025 Aug 20. PMID: 40839906; PMCID: PMC12539481.

12. Soria Jiménez CE, Papolos AI, Kenigsberg BB, Ben-Dor I, Satler LF, Waksman R, Cohen JE, Rogers T. Management of Mechanical Prosthetic Heart Valve Thrombosis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2023 May 30;81(21):2115-2127. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.412. PMID: 37225366.

13. Wojakowski W, Tendera M, Praz F. The 2025 European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery joint guidelines for the management of valvular heart disease: Revolution or evolution? Kardiol Pol. 2026;84(4):459-463. doi: 10.33963/v.phj.111320. Epub 2026 Feb 23. PMID: 41729033.

14. Rossi A, Etchevarria L, Turdó K. Anticoagulación en prótesis valvulares cardiacas. Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Hematológicas (SAH) . Edición 2025. https://drive.google.com/file/d/1saqdLB0DhqIgXNfIdp0Wxmn_9IMxSHAo/view?usp=sharing

15. Gregg W. Stone, MD, JoAnn Lindenfeld, MD, William T. Abraham, MD, Saibal Kar, MD, D. Scott Lim, MD, Jacob M. Mishell, MD, Brian Whisenant, MD, +10 For COAPT Investigators. Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients with Heart Failure Published September 23, 2018N Engl J Med 2018; 379: 2307-2318DOI: 10.1056/NEJMoa1806640Vol. 379 No. 24

16. Soraija P, Whisenant BK, Hamid N et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. Published August 30, 2023. N Engl J Med 2023; 389: 864-866. DOI: 10.1056/NEJMc2306962. Vol. 389 No. 9

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

Terapia antitrombótica en cardiopatías pediátricas

Antithrombotic therapy in pediatric heart diseases

Carolina Cervio; María Belén Bianco; Gabriela Sciuccati.

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"; Buenos Aires; Argentina.

ccervio@garrahan.gov.ar

SIMPOSIO: CON EL CORAZÓN EN LA HEMOSTASIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
25-38, 2026

Palabras claves: cardiopatías pediátricas; terapia antitrombótica.

Keywords: pediatric heart diseases; antithrombotic therapy.

Resumen

Las cardiopatías congénitas y adquiridas se asocian con un riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas en pediatría, favorecidas por la estasis sanguínea, la disfunción ventricular, las arritmias, el contacto de la sangre con materiales no biológicos y los procedimientos intervencionistas. Las cardiopatías pediátricas con mayor riesgo trombótico son la circulación univentricular, la miocardiopatía dilatada, el reemplazo valvular protésico y la enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios. La evidencia disponible para orientar la tromboprofilaxis en niños con estas situaciones clínicas continúa siendo limitada y muchas recomendaciones derivan del consenso de expertos o de la extrapolación de la evidencia en adultos. Por lo tanto, la selección del tratamiento debe individualizarse según el riesgo trombótico y hemorrágico, la anatomía cardíaca, la tolerabilidad y la posibilidad de mantener una anticoagulación adecuada. Aunque los anticoagulantes orales directos constituyen una alternativa potencialmente útil, todavía se requieren estudios pediátricos con mayor tamaño muestral y poder estadístico para definir su eficacia y su lugar en cada escenario clínico.

Introducción

La incidencia mundial de cardiopatías congénitas es de aproximadamente dos millones de recién nacidos vivos por año y, gracias a la evolución de las técnicas quirúrgicas y a la optimización de los cuidados perioperatorios, el 90 % de los niños afectados sobrevivirá hasta la edad adulta. Por su parte, la incidencia mundial de cardiopatías adquiridas es de 50 a 100 casos por cada 100 000 habitantes al año. La trombosis es una complicación que presenta una alta morbilidad y mortalidad, y está asociada tanto a las cardiopatías congénitas como a las adquiridas. En pediatría, las cardiopatías congénitas con fisiología de ventrículo único, la miocardiopatía dilatada, la enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios gigantes y los defectos cardiacos que requieren un reemplazo valvular protésico son las que con más frecuencia presentan complicaciones trombóticas[1-3]. La estasis sanguínea secundaria a una función ventricular anómala, el contacto de la sangre con materiales no biológicos, las arritmias y los procedimientos intervencionistas son algunos de los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Se han elaborado guías de práctica clínica para la profilaxis

antitrombótica orientadas a reducir el riesgo asociado a las cardiopatías pediátricas; sin embargo, la mayoría de las recomendaciones se basan en el consenso de expertos con bajo nivel de evidencia[4].

Cardiopatías congénitas con fisiología de ventrículo único

Se estima una frecuencia de 1:10.000 nacidos vivos y representan el 7,7% de las cardiopatías congénitas en la infancia. (Tabla 1)

Los niños con fisiología de ventrículo único (VU) atraviesan una serie de procedimientos quirúrgicos paliativos a lo largo de su infancia. Durante las primeras semanas de vida se realiza una anastomosis sistémico-pulmonar con el objetivo de oxigenar la sangre mediante la derivación de la circulación sistémica, generalmente de la arteria subclavia o del ventrículo derecho (en las hipoplasias de corazón izquierdo), hacia las ramas de la arteria pulmonar. Luego, la cirugía de Glenn, a la edad de aproximadamente 4 a 6 meses, reemplaza la derivación previa por otra que conecta el retorno venoso de la vena cava superior a la arteria pulmonar. El último estadío es el procedimiento de Fontan, que se realiza comúnmente entre los 2 y 4 años de edad y deriva la circulación de la vena cava inferior a la arteria pulmonar, a través de un tubo extracardiaco (TEC) de Gore-Tex®. Como resultado final de esta serie de procedimientos quirúrgicos, el retorno venoso sistémico de la vena cava superior e inferior sortea el corazón, desembocando directamente en la arteria pulmonar para oxigenar la sangre. De esta manera, el ventrículo único funcional queda abocado a mantener la circulación sistémica. Se estima que en Estados Unidos se llevan a cabo más de 1000 procedimientos de Fontan al año, con una sobrevida actual superior a los 30 años[5,6]. Todos estos estadíos quirúrgicos se asocian a riesgo tromboembólico, alcanzando un 17 a 33 % luego de la cirugía de Fontan. Dicho riesgo parece ser mayor durante los primeros 3 a 12 meses postoperatorios pero persiste durante los años siguientes[7][8][9][8][5]. Desde el punto de vista fisiopatológico, numerosos factores contribuyen al riesgo aumentado de tromboembolismo, todos ellos en el marco de la tríada de Virchow. Tabla 2.

Las complicaciones tromboembólicas se asocian a una morbilidad significativa que incluye dificultades para el acceso vascular venoso o arterial necesario para los cateterismos diagnósticos o terapéuticos, el desarrollo del síndrome postrombótico como secuela de la trombosis venosa profunda de las extremidades, el compromiso de la función cardiopulmonar en caso de trombosis del tubo extracardiaco, trombosis intracardiaca y tromboembolismo pulmonar y el accidente cerebrovascular isquémico, que pueden además provocar la muerte[9-11]. Luego de los dos primeros procedimientos quirúrgicos, se sugiere la tromboprofilaxis primaria con aspirina 3-5mg/kg/día, salvo excepciones en las que se utiliza anticoagulación. En cuanto al estadío Fontan, estudios observacionales sugieren que la tromboprofilaxis primaria con aspirina no es inferior a la warfarina en

Tabla 1. Cardiopatías congénitas con fisiología de ventrículo único.

Cardiopatías congénitas con fisiología de ventrículo único	
Defectos con hipoplasia del corazón izquierdo	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico
	Atresia mitral
	Atresia aórtica
Defectos con hipoplasia del corazón derecho	Atresia tricuspídea
	Atresia pulmonar con tabique interventricular intacto
	Anomalía de Ebstein severa
Anomalías de la conexión aurículo-ventricular y ventriculoarterial	Ventrículo único de doble entrada (VUDE)
	Doble salida del ventrículo derecho (DSVD)
	Doble salida del ventrículo izquierdo (DSVI)
Defectos septales complejos y desbalanceados	Canal aurículo-ventricular completo desbalanceado
Complejos de heterotaxia	Síndromes de heterotaxia: asplenia y poliesplenia

Tabla 2. Factores que predisponen a complicaciones trombóticas.

Factores que predisponen a complicaciones trombóticas	
Lesión o disfunción endotelial	Catéteres venosos centrales
	Inflamación
	Material no biológico del conducto extracardíaco
Alteración del flujo sanguíneo	Disfunción ventricular con bajo gasto cardíaco
	Estasis auricular
	Hipertensión venosa central, congestión venosa y disfunción hepática
	Flujo pulmonar pasivo, no pulsátil en las circulaciones de Glenn y Fontan
	Variaciones anatómicas y del procedimiento quirúrgico que favorecen la estasis o la rémora sanguínea
	Arritmias
	Comunicaciones residuales con flujo de derecha a izquierda — *shunts* intracardíacos o fenestración del conducto extracardíaco— con riesgo de embolia paradojal y accidente cerebrovascular
Hipercoagulabilidad	Poliglobulia secundaria a la cianosis
	Inflamación
	Enteropatía perdedora de proteínas
	Alteración de la síntesis de factores de la coagulación secundarias a la disfunción hepática congestiva

la prevención del accidente cerebrovascular u otros eventos tromboembólicos. Asimismo, la aspirina presenta un perfil de seguridad superior al asociarse a un menor riesgo de hemorragia. Los beneficios de la terapia antiplaquetaria después del procedimiento de Fontan pueden estar relacionados con la disminución del engrosamiento de la superficie interna del injerto de Gore-Tex® del TEC que favorece el depósito de agregados de plaquetas-fibrina, y que está completamente cubierto con una neoíntima 1 año después de la cirugía. El estudio prospectivo, randomizado, realizado entre 1998 y 2003 por Monagle y col. comparó la terapia antiplaquetaria con aspirina contra la terapia anticoagulante con heparina seguida de warfarina durante los primeros 2 años posteriores al procedimiento de Fontan[7]. El ensayo tenía como objetivos determinar si la tromboprofilaxis con warfarina era superior a la aspirina en la prevención de la trombosis durante un período de 2 años después del procedimiento de Fontan y determinar si existe un período de mayor riesgo trombótico dentro de esos primeros 2 años. El estudio se llevó a cabo en seis instituciones, y comparó la heparina no fraccionada 10–20 UI/kg/h, seguida de warfarina con un rango de anticoagulación RIN >2 contra la aspirina en dosis de 5 mg/kg/día, sin heparina previa ni monitoreo (aspirina: n = 57; warfarina: n = 54). En el análisis por intención de tratar, la incidencia de trombosis a dos años mostró un total de 19 ± 4% de eventos. La trombosis se observó con mayor frecuencia en el TEC y de manera asintomática, durante controles ecocardiográficos de rutina. La tasa de eventos trombóticos sintomáticos fue de 7% (warfarina, 6% vs. AAS, 8%; p=0.80), lo que sugiere que la trombosis asintomática es altamente prevalente en esta población. Si bien aún existe debate sobre la relevancia clínica de los eventos asintomáticos, se postula que la trombosis del TEC puede disponer a microembolias pulmonares, hipertensión pulmonar secundaria y disfunción del circuito Fontan a mediano y largo plazo, por lo que se considera potencialmente grave. No se observaron diferencias significativas a favor de uno de los esquemas terapéuticos en la incidencia total

de eventos trombóticos: en el grupo de warfarina, 24 ± 6% y en el grupo de aspirina, 14 ± 5% (p = 0,45). Sin embargo, se realizó un análisis post hoc del grupo que recibía warfarina y se observó que los pacientes con mediciones de RIN subterapéuticas (definido como RIN <2 en >30% de las determinaciones) tuvieron un riesgo significativamente mayor de trombosis que quienes se mantuvieron en rango terapéutico (≥30% de las determinaciones con RIN >2) con un hazard ratio de 5,95 (IC 95% 2,01–31,9; p = 0,003)[12][7][11][13][14]. En el mismo año, Marrone y col. realizaron una revisión sistemática de 20 artículos publicados hasta 2010, comprendiendo 1075 pacientes con cirugía de Fontan con conducto extracardíaco de los cuales 220 (20,4%) recibieron terapia antiagregante (aspirina 1-10mg/kg/día) y 855 (79,5%), terapia anticoagulante con warfarina con un rango de anticoagulación RIN 1,5 – 3,5. Hubo 35 eventos tromboembólicos totales, con una tasa de complicaciones tromboembólicas de 5,2% (IC 95% 3,8–7,0%); eventos tempranos: 16 (46%); eventos tardíos: 19 (54%) y una variación entre estudios individuales de 0–16,7%, sin heterogeneidad estadísticamente significativa. No hubo diferencia significativa entre los diferentes esquemas terapéuticos en relación a los eventos trombóticos: anticoagulación con o sin antiagregación, 5% contra terapia antiagregante sola, 4,5% (p = 0,8)[15,16]. Por su parte, el estudio de Iyengar et al. reporta una cohorte retrospectiva no aleatorizada de 475 pacientes con cirugía de Fontan[17]. Los objetivos fueron comparar la frecuencia de eventos tromboembólicos y la frecuencia de eventos hemorrágicos según la tromboprofilaxis recibida luego de transcurrido el primer año desde la cirugía: warfarina: 63%; aspirina: 33%. Luego de una mediana de seguimiento de 7 años (rango intercuartílico 4,7–9,7), la tasa de tromboembolismo fue de 0,57 cada 100 pacientes-año (IC 95% 0,32–1,0) para warfarina (44% tenían RIN <2 al momento del evento) y de 0,54 cada 100 pacientes-año (IC 95% 0,24–1,2) para aspirina. La sobrevida libre de eventos tromboembólicos a los 10 años fue de 91%. Los autores concluyen que no se observaron diferencias significativas en las tasas de tromboembolismo entre la tromboprofilaxis con aspirina y con warfarina después del primer año de la cirugía de Fontan con tubo extracardiaco. Dentro de las limitaciones se menciona que los pacientes tratados con warfarina tenían más factores de riesgo trombótico y que el tamaño muestral no permitía detectar diferencias pequeñas entre los grupos.

En los últimos 5 años se publicaron los resultados de tres ensayos clínicos (UNIVERSE, SAXOPHONE y ENNOBLE-ATE) y dos estudios extensos con anticoagulantes orales directos (DOACs) en niños con enfermedad cardíaca[18][20][21][19][22][23]. Estos estudios evidenciaron que los DOACs resultan al menos tan seguros como el tratamiento estándar (SOC) en la tromboprofilaxis primaria o secundaria en la población pediátrica con cardiopatías congénitas y adquiridas. Sin embargo, carecieron del poder estadístico necesario para evaluar o demostrar diferencias en la eficacia.

El estudio UNIVERSE, un ensayo prospectivo, multicéntrico, abierto y controlado tuvo como objetivo determinar la dosis óptima y la eficacia y seguridad comparativas de rivaroxabán frente a aspirina para la prevención primaria de eventos trombóticos en pacientes pediátricos de entre 2 y 8 años de edad con cardiopatía congénita con fisiología de ventrículo único y que habían completado un procedimiento de Fontan dentro de los 4 meses anteriores al enrolamiento en el estudio[18]. En la parte A del estudio se evaluaron las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de dosis única y múltiple de rivaroxabán para validar el esquema posológico seleccionado. El esquema de dosificación se ajustó al peso corporal, utilizando una suspensión oral al 0,1 % (1 mg/ml) de rivaroxabán, con el fin de alcanzar el rango de exposición definido para adultos tratados con rivaroxabán 10 mg una vez al día para la prevención de eventos trombóticos en dicha población. La parte B evaluó la seguridad y eficacia comparativas de rivaroxabán frente a aspirina como tromboprofilaxis primaria durante 12 meses, aleatorizando 2:1 para recibir rivaroxabán ajustado al peso corporal y administrado dos veces al día, o ácido acetilsalicílico, administrado como dosis diaria única (≈5 mg/kg/día) en comprimidos de 81 o 100 mg. El criterio principal de eficacia fue definido como el desarrollo de trombosis venosa o arterial sintomática o asintomática, incluyendo el accidente cerebrovascular y la embolia pulmonar. Un total de 129 niños con fisiología de ventrículo único fueron evaluados en 36 centros de 10 países. El grupo de rivaroxabán tuvo una proporción de eventos trombóticos del 3% y el grupo de aspirina, del 9%. Las tasas de episodios hemorrágicos fueron similares en ambos grupos.

En el grupo de rivaroxabán, hubo un episodio de sangrado mayor (epistaxis) y una prevalencia ligeramente menor de sangrado clínicamente relevante y de sangrado menor en comparación con aspirina. La prevalencia baja de eventos trombóticos y hemorrágicos de ambos grupos durante un período de alto riesgo después del procedimiento de Fontan, sugiere un perfil riesgo/beneficio favorable para el rivaroxabán en este escenario clínico, si bien el estudio no tuvo poder estadístico suficiente para probar hipótesis formales de eficacia debido al reducido tamaño muestral y la baja tasa de eventos trombóticos.

El estudio SAXOPHONE (Safety of ApiXaban On Pediatric Heart disease On the preventioN of Embolism), ensayo fase 2, prospectivo, abierto, aleatorizado, y de grupos paralelos, utilizó el SOC (heparina de bajo peso molecular o antagonistas de la vitamina K) como comparador para evaluar la seguridad, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) del apixabán y para explorar su eficacia en la prevención primaria o secundaria de eventos tromboembólicos en niños con cardiopatías congénitas o adquiridas[20,21]. Entre 2017 y 2021, se evaluaron lactantes y niños de entre 28 días y 18 años de edad en 33 centros de 12 países. La aleatorización se realizó en una proporción 2:1 para apixabán:SOC . Un total de 192 niños fueron aleatorizados para recibir apixabán (n = 129) o SOC (n = 63). La mayoría de los niños (~70%) tenían entre 2 y 12 años de edad y la mayoría había usado anticoagulantes previamente (80,3%), principalmente antagonistas de la vitamina K (66,5%). El régimen de dosificación de apixabán se diseñó ajustado al peso para coincidir con exposiciones al fármaco similares a las obtenidas con la dosis para adultos de 5 mg dos veces al día. Se permitió la terapia concomitante con ácido acetilsalicílico en dosis bajas (hasta 5 mg/kg/día). El 38,9% y el 53,2% del grupo de apixabán y de SOC, respectivamente, recibieron concomitantemente ácido acetilsalicílico en dosis bajas. Las indicaciones más frecuentes para la prevención primaria de tromboembolismo fueron la anatomía de Fontan (51 %) y la enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios gigantes (13,5 %). De los 142 (74%) participantes con alguna forma de VU, 128 se encontraban en estadío Fontan. De ellos, 36 fueron aleatorizados dentro de los 3 meses posteriores a dicha cirugía. La duración media de la exposición al fármaco fue de 330,6 ± 83,0 días en el grupo de apixabán y de 344,4 ± 56,4 días en el grupo de tratamiento estándar. Como se mencionara anteriormente, el estudio no tuvo la potencia estadística necesaria para evaluar eficacia; sin embargo, no se detectaron eventos tromboembólicos ni muertes en ninguno de los grupos durante el estudio. En relación a la seguridad, se reportó que la frecuencia de hemorragia mayor o clínicamente relevante fue baja en ambos grupos: apixabán, 0,8% y SOC, 4,8%. Los sangrados menores, principalmente epistaxis, fueron más frecuentes en el grupo de apixabán. En relación a la PK y PD, la exposición a apixabán en niños fue comparable a los niveles en adultos, con perfiles PK/PD predecibles, y ambos grupos reportaron buena adherencia al tratamiento (98% recibió ≥80% de las dosis indicadas). Los autores concluyeron que dichos resultados apoyarían el uso de apixabán como alternativa para la tromboprofilaxis en niños con enfermedad cardíaca.

El apixabán cuenta también con un estudio retrospectivo extenso en niños con cardiopatía, realizado en el Boston Children´s Hospital entre 2018 y 2021[22]. Se incluyeron 219 niños con una edad media de 6,8 (0,3 – 19,8) años (7% <1 año y 28% >13 años). La tromboprofilaxis primaria representó el 79% de las indicaciones, distribuyéndose principalmente en cardiopatía congénita univentricular (45%, n=98), cardiopatía congénita biventricular (32, n=70), miocardiopatía (9%), enfermedad de Kawasaki (6%) y otras patologías (11%). El 21% restante recibió apixabán como tratamiento antitrombótico, correspondiendo a trombosis venosa (40%, n=19), trombosis intracardíaca (32%, n=15), trombosis arterial (21%, n=10) y tromboembolismo pulmonar (6%, n=3). La dosificación inicial de apixabán fue empírica (según el peso y la indicación) y se utilizaron los comprimidos de 2,5 y 5 mg disponibles comercialmente, lo que limitó su uso en los niños más pequeños. Se realizó el monitoreo de niveles plasmáticos en el pico de apixabán, lo que permitió ajustar la dosis en el 25% de la población durante el estudio. El apixabán fue el agente antitrombótico inicial en 106 niños (48%); los 113 restantes (52%) lo recibieron luego de recibir heparina de bajo peso molecular (n = 55, 25%), warfarina (n = 44, 20%), heparina no fraccionada (n = 9, 4%) o bivalirudina (n = 5, 2%). El peso promedio fue de 20,8 kg (4,8 - 160 kg). La duración media de la terapia fue de 162 (4-1217) días. No se detectó trombosis sintomática ni asintomática durante la profilaxis con apixabán.

Un niño que recibía apixabán como tratamiento de una embolia pulmonar presentó un empeoramiento sintomático a pesar del nivel terapéutico adecuado y con estudios de imágenes estables. De los 47 pacientes tratados por trombosis, 39 tuvieron imágenes de control y 37/39 (95%) presentaron resolución del trombo, incluyendo 12/13 (92%) que habían sido tratados con apixabán como agente inicial. El 10% de los niños presentó eventos hemorrágicos menores, principalmente epistaxis y menorragia. La tasa de eventos hemorrágicos graves (mayores y CNRM) fue de 2,9 por 100 años-paciente. Este estudio mostró que el apixabán constituye una alternativa segura para la prevención y el tratamiento de la trombosis en niños con cardiopatía.

El ENNOBLE-ATE es un ensayo de fase 3, multicéntrico (48 centros), prospectivo, aleatorizado y abierto, realizado entre 2018 y 2021 que evaluó el edoxabán en niños <18 años de edad con cardiopatía[19]. El estudio no fue diseñado para evaluar superioridad o no inferioridad. El objetivo principal fue determinar la seguridad: hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante. El objetivo secundario fue evaluar la eficacia: tromboembolismo sintomático y trombosis cardíaca asintomática. Durante los 3 meses iniciales de tromboprofilaxis, se comparó el edoxabán, administrado en una dosis diaria ajustada por edad y peso, con el estándar de tratamiento anticoagulante. Luego, se realizó un seguimiento máximo de 1 año para quienes quisieran continuar con edoxabán (única rama, no comparativo). Se incluyeron niños de más de 38 semanas de gestación hasta los 18 años de edad que requirieron al menos 3 meses de profilaxis anticoagulante. La aleatorización 2:1, edoxabán versus anticoagulación estándar, fue estratificada por el uso concomitante de aspirina y por grupos de enfermedades subyacentes. La cirugía de Fontan representó el 44% de los casos, la enfermedad de Kawasaki, el 22% y el 4% presentaban insuficiencia cardíaca. Durante el período inicial del estudio (primeros 3 meses de tromboprofilaxis) no se registraron eventos tromboembólicos en el grupo de edoxabán y 1 paciente (1,7%) del grupo de anticoagulación estándar experimentó trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. En cuanto a los eventos hemorrágicos en dicho período, presentaron sangrado clínicamente relevante 1 paciente (0,9 %) del grupo de edoxabán (epistaxis) y 1 paciente (1,7 %) del grupo de anticoagulantes estándar (hematoquecia). Durante el período de extensión del tratamiento con edoxabán (luego de los 3 meses y durante un máximo de un año) se registró una frecuencia de eventos hemorrágicos clínicamente relevantes de 1,4% (una hemorragia abdominal causada por laceración hepática relacionada con un traumatismo y una hemorragia cerebral) y de eventos tromboembólicos de 2,1% (1 accidente cerebrovascular y 2 trombosis de arterias coronarias y/o infartos de miocardio).

Por último, Van den Eynde y col. evaluaron 21 estudios publicados hasta febrero de 2022 a través de un metaanálisis, comparando la eficacia antitrombótica y el riesgo de hemorragia de aspirina, warfarina o DOACs en pacientes con circulación de Fontan[23]. En comparación con la ausencia de tromboprofilaxis, los DOACs (IRR: 0,11; IC del 95%: 0,03–0,40), la warfarina (IRR: 0,23; IC del 95%: 0,14–0,37) y la aspirina (IRR: 0,24; IC del 95%: 0,15–0,39) se asociaron con tasas significativamente menores de eventos tromboembólicos. El metaanálisis no mostró diferencias significativas en las tasas de hemorragia mayor: DOACs, IRR: 1,45 [IC del 95%: 0,28–7,43]; warfarina, IRR: 1,38 [IC del 95%: 0,41–4,69]; y aspirina, IRR: 0,72 [IC del 95%: 0,20–2,58]. En un análisis bivariado de eventos tromboembólicos y hemorragias mayores, los DOACs se asociaron con la mayor reducción de eventos tromboembólicos, pero también con el mayor riesgo de hemorragias mayores. Por otro lado, la aspirina presentó el perfil general más favorable, con un riesgo significativamente reducido de eventos tromboembólicos y un menor riesgo de hemorragias mayores. La evaluación diferencial dentro del grupo de los DOACs, considerando que cada uno de ellos podría tener un perfil diferente en términos de eficacia antitrombótica y riesgo de hemorragia, no fue posible debido al número limitado de eventos.

En resumen, se recomienda la tromboprofilaxis primaria para los niños con fisiología de VU en estadio Fontan. Sin embargo, el fármaco de elección sigue siendo motivo de debate, ya que no hay evidencia de superioridad entre los agentes antiplaquetarios y los anticoagulantes, a pesar de la casuística publicada a lo largo de los años. Por lo tanto, se sugiere seleccionar el esquema antitrombótico de manera individualizada, estratificando grupos de mayor o menor riesgo trombótico para definir diferentes intensidades de profilaxis, y en función de la tolerabilidad de

cada niño. En esta línea, la *American Heart Association* consideró una variedad de estrategias, entre ellas, el uso de warfarina o heparina de bajo peso molecular durante los primeros 3 a 12 meses posteriores al procedimiento de Fontan, la utilización de terapia antiplaquetaria para la tromboprofilaxis a largo plazo y el uso de warfarina para la tromboprofilaxis a largo plazo en aquellos niños con mayor riesgo de eventos trombóticos, como la presencia de arritmias, turbulencia dentro del tubo extracardiaco, fenestración del Fontan u otras comunicaciones con flujo de derecha a izquierda[9][24][25][26][27]. Por otra parte, cabe destacar que, a pesar de la tromboprofilaxis primaria con agentes anticoagulantes o antiplaquetarios, persiste un riesgo residual de eventos trombóticos importante en los pacientes con cirugía de Fontan y existen pocos datos sobre el tratamiento y las consecuencias de los mismos. Las opciones terapéuticas en estos casos incluyen el incremento del rango terapéutico de los antagonistas de la vitamina K, el agregado de un agente antiagregante, la trombectomía y la trombolisis fármaco-mecánica. La elección entre las diferentes terapias se basa en la localización y la extensión de la trombosis y los factores de riesgo asociados. La trombectomía y la trombolisis se reservan para pacientes graves con riesgo de muerte inminente. Se ha reportado una resolución completa del 48% de las complicaciones trombóticas con diferentes tratamientos. Sin embargo, a pesar del tratamiento, los eventos tromboembólicos sintomáticos, presentan una tasa de mortalidad del 25% en pacientes pediátricos[5].

Miocardiopatía dilatada

Los niños con miocardiopatía dilatada presentan un riesgo aumentado de presentar trombosis intracardiaca como consecuencia de la estasis sanguínea dentro de las cavidades cardiacas dilatadas y de la frecuente asociación con arritmias auriculares. La tasa de trombosis reportada alcanza el 25 % a los 10 años, pudiendo provocar accidentes cerebrovasculares y embolias pulmonares, que pueden ser asintomáticos o sintomáticos y se asocian, a su vez, con una mortalidad del ~25 %. Los datos sobre la seguridad y la eficacia de la tromboprofilaxis en esta población son limitados. Las recomendaciones internacionales actuales sugieren iniciar la tromboprofilaxis primaria anticoagulante cuando la fracción de eyección sea menor del 25 % o la fracción de acortamiento menor del 15 %, o si la fracción de eyección es baja y se asocia a una arritmia auricular persistente no controlada o, a más tardar, al momento de la inscripción en la lista de trasplante cardiaco[28-30]. En 2025 se publicaron los resultados de una encuesta realizada a unidades europeas de cardiología infantil que evidenciaron el uso de umbrales de fracción de eyección del ventrículo izquierdo <35 % para el inicio de la tromboprofilaxis anticoagulante y el uso más frecuente de antiagregantes plaquetarios que de anticoagulantes para la tromboprofilaxis en niños con miocardiopatías dilatadas[31]. En referencia a la utilización de DOACs en esta población, son muy pocos los casos reportados hasta la fecha. Tanto el estudio SAXOPHONE como el ENNOBLE-ATE incluyeron sólo 4 niños con MCD tratados con DOACs. Por su parte, el estudio de Derridj y col. incluyó a 22 niños con miocardiopatía que fueron tratados con rivaroxabán en dosis terapéutica de anticoagulación, basadas en el ensayo clínico EINSTEIN-Jr y equivalentes a los 20 mg/día para adultos. La indicación comprendió tanto la tromboprofilaxis primaria, en niños con una función sistólica del ventrículo izquierdo <30%, como la tromboprofilaxis secundaria en aquéllos con trombosis intracardíaca[32-33]. Tanto la frecuencia de trombosis, observada en 2/22 niños, como la de hemorragias mayores o clínicamente relevantes, 4 eventos hemorrágicos en los 22 niños, fue mayor que la reportada en el estudio retrospectivo con apixabán del Boston Children´s Hospital y en los ensayos clínicos con DOACs como el SAXOPHONE y el UNIVERSE, con la salvedad de que, en este último, se administró rivaroxabán en dosis bajas a pacientes con Fontan, lo que pudo haber reducido la incidencia de hemorragias[20][22][18]. Por este motivo, y debido a la frecuencia de sangrado uterino anormal observada en las niñas incluidas en la cohorte general, los autores plantean que aún queda por definir la dosis más adecuada para la población pediátrica en las diferentes situaciones clínicas que requieren tromboprofilaxis primaria o secundaria. Además, sugieren prestar especial atención en caso de prescribir rivaroxabán a adolescentes mujeres ya que este efecto adverso puede comprometer la adherencia al tratamiento –difícil de documentar al no realizarse un monitoreo rutinario de los DOACs– y recomiendan desarrollar programas educativos para prevenir, identificar y tratar oportunamente esta complicación. Por último, las guías europeas para

el manejo de las miocardiopatías en adultos señalan que, si bien no hay estudios aleatorizados que comparen los anticoagulantes orales directos con los AVK en pacientes con miocardiopatía, los datos disponibles sugieren que pueden utilizarse de forma similar al uso en otras patologías, como la fibrilación auricular[30].

Reemplazos valvulares

La fisiología del sistema hemostático y la fisiopatología subyacente al reemplazo de las válvulas cardíacas nativas difieren en niños (valvulopatías congénitas o adquiridas –fiebre reumática, endocarditis infecciosa–) con respecto a los adultos. El tamaño de las válvulas protésicas también difiere, siendo inferior en niños pequeños, lo que aumenta el riesgo de obstrucción trombótica. Sin embargo, hasta la fecha, se utilizan las recomendaciones de profilaxis antitrombótica para adultos en este escenario clínico pediátrico. Las tasas reportadas de trombosis valvular y tromboembolismo son elevadas cuando no se utiliza tromboprofilaxis anticoagulante, alcanzando el 12 % y el 22 % anual para las válvulas mecánicas aórticas y mitrales, respectivamente. Las guías publicadas en 2020 por la ACC/AHA y en 2025 por la ESC/EACTS para el manejo de pacientes con enfermedad cardiaca valvular recomiendan la terapia anticoagulante con antagonistas de la vitamina K de por vida en pacientes con válvulas protésicas mecánicas. Esta medida tiene como objetivo prevenir complicaciones trombóticas graves. El tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada o con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores a la implantación de la válvula cardíaca mecánica, o tan pronto como se considere seguro. Luego, la heparina puede suspenderse cuando el RIN alcance el rango terapéutico deseado durante dos días consecutivos. El rango deseado de RIN se ajusta según el modelo y la localización de la válvula protésica. (Clase de recomendación 1 Nivel de evidencia A). Es importante destacar que los anticoagulantes orales directos se encuentran contraindicados en pacientes con reemplazo valvular mecánico, ya que se demostró una menor eficacia de los mismos comparado con los antagonistas de la vitamina K. (Clase de recomendación III daño – Nivel de evidencia B)[34-38]. En cuanto a las válvulas biológicas, existen diferencias entre las recomendaciones de ambas guías. (Tabla 3). En relación a los fenómenos trombóticos, en el caso de las válvulas cardíacas bioprotésicas abarcan desde hallazgos incidentales en la tomografía computada, como el engrosamiento de las valvas con o sin reducción de la movilidad valvular, hasta presentaciones clínicamente evidentes con gradientes elevados, síntomas de obstrucción valvular o eventos tromboembólicos. La anticoagulación con un AVK es el tratamiento de primera línea para la trombosis de la válvula cardíaca biológica clínicamente relevante que no se acompañe de una insuficiencia cardíaca aguda progresiva o inestabilidad hemodinámica que requiera de una reintervención urgente o fibrinolisis. Dado que la trombosis de la válvula cardíaca biológica clínicamente relevante se asocia con recurrencia y puede contribuir a la degeneración protésica, se puede considerar la anticoagulación indefinida después de un episodio confirmado. En todos los pacientes con trombosis de la válvula protésica y RIN por debajo del rango deseado, debe restablecerse un rango adecuado de anticoagulación en forma inmediata. La estrategia terapéutica en presencia de una trombosis de la válvula mitral sin síntomas de insuficiencia cardíaca grave, ya sea obstructiva o no, depende principalmente del tamaño del trombo y de la presencia de fenómenos embólicos. La cirugía se propone en caso de trombos >10 mm, persistencia de la trombosis a pesar de una terapia anticoagulante adecuada o en presencia de embolia. Por otra parte, en pacientes con prótesis mitral que desarrollaron una complicación tromboembólica grave a pesar de mantener un tiempo (generalmente definido como >60%) en rango terapéutico adecuado con AVK, se debe considerar aumentar el objetivo del RIN en 0,5 unidades para intensificar el tratamiento anticoagulante o asociar ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75-100 mg/día) (recomendación 2aC). Los anticoagulantes orales directos y la doble terapia antiplaquetaria están contraindicados para prevenir la tromboembolia en pacientes con un reemplazo valvular mitral mecánico. En el caso de presentarse una trombosis sintomática de la válvula mecánica izquierda que requiera tratamiento urgente se plantean dos posturas. Las guías estadounidenses consideran que la cirugía y la fibrinólisis sistémica tienen la misma clase de recomendación (Clase I-B), y que la elección del tratamiento debe individualizarse teniendo en cuenta múltiples factores clínicos y la experiencia del equipo tratante. Por el contrario,

Tabla 3. Recomendaciones comparativas de las guías ACC/AHA 2020 y ESC/EACTS 2025 para reemplazos valvulares en adultos.

Situación clínica	ACC/AHA 2020	ESC/EACTS 2025
Prótesis mecánica: tratamiento crónico	Anticoagulación de por vida con AVK. **Clase I.**	Anticoagulación de por vida para todas las prótesis mecánicas con AVK. **Clase I, nivel A.**
DOACs en prótesis mecánicas	Dabigatrán y los inhibidores directos de FXa están contraindicados. **Clase III.**	No se recomiendan DOACs ni doble antiagregación para tromboprofilaxis. **Clase III, nivel A.**
Prótesis mecánica aórtica, sin factores protrombóticos	RIN objetivo 2,5 —rango 2,0–3,0— **Clase I.**	RIN objetivo 2,5 – rango 2,0–3,0– **Clase I, nivel A.**
Prótesis mecánica aórtica con factores protrombóticos	RIN objetivo 3,0 en presencia de disfunción ventricular izquierda o tromboembolismo previo.	RIN objetivo 3,0, rango 2,5–3,5 en presencia de trombofilia, FEVI <35%, FA con estenosis mitral significativa o evento trombótico en el último año.
Prótesis mecánica mitral	RIN objetivo 3,0. **Clase I.**	RIN objetivo 3,0, rango 2,5–3,5.
Prótesis mecánica tricuspídea	-	RIN objetivo 3,0 —rango 2,5–3,5— sin factores adicionales; 3,5 —rango 3,0–4,0— si existen factores adicionales protrombóticos.
AAS + AVK en prótesis mecánicas	No de rutina. Considerar si existe otra indicación para terapia antiagregante o tras el desarrollo de un evento tromboembólico pese a un RIN en rango terapéutico, evaluando el riesgo hemorrágico.	No de rutina. Considerar aspirina 75–100 mg/día tras el desarrollo de un evento tromboembólico pese a un RIN en rango terapéutico. **Clase IIa C.**
Inicio de tromboprofilaxis en el post-operatorio del implante mecánico	AVK. La estrategia de puente depende de la prótesis y del riesgo.	Iniciar HNF o HBPM y el puente con AVK, dentro de las primeras 24 horas o tan pronto como sea seguro. **Clase I B.**
Bioprótesis aórtica quirúrgica sin otra indicación de anticoagulación	Aspirina 75–100 mg/día. **Clase IIa.** AVK con RIN objetivo 2,5 durante 3–6 meses si el riesgo hemorrágico es bajo. **Clase IIb.**	AAS 75–100 mg/día o AVK durante los primeros 3 meses. **Clase IIa B.** Luego puede considerarse AAS de por vida. **Clase IIb C.**
Bioprótesis mitral quirúrgica sin otra indicación de anticoagulación	AAS 75–100 mg/día es razonable. Puede considerarse AVK, INR 2,5, durante 3–6 meses.	AVK durante los primeros 3 meses, preferentemente. **Clase IIa B.** Luego, considerar AAS de por vida. **Clase IIb C.**
Bioprótesis tricuspídea quirúrgica	-	AVK durante los primeros 3 meses. **Clase IIa B.**
TAVR sin indicación de anticoagulación	Aspirina 75–100 mg/día. En pacientes con bajo riesgo hemorrágico puede considerarse la doble terapia antiplaquetaria por 3–6 meses (recomendación débil).	AAS 75–100 mg/día durante 12 meses. **Clase I A** o de por vida. **Clase IIa C.** No recomienda DAPT salvo otra indicación, **Clase III B,** ni anticoagulación de rutina. **Clase III A.**

las guías europeas prefieren la cirugía urgente (Clase I-B) a la fibrinólisis (Clase IIa-B), y establecen que esta última debe reservarse para quienes tengan una contraindicación quirúrgica. La infusión lenta de drogas fibrinolíticas a dosis bajas parece reducir la frecuencia de complicaciones, manteniendo las tasas de éxito trombolítico[34-38].

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda de la niñez que ocasiona aneurismas de las arterias coronarias en alrededor del 25% de los casos no tratados. Es la principal causa de enfermedad cardíaca pediátrica adquirida en los países desarrollados. Si bien puede afectar a toda arteria de mediano calibre, los aneurismas de otras arterias del organismo generalmente son asintomáticos y muy rara vez producen síntomas por trombosis o ruptura. Por el contrario, el compromiso de las arterias coronarias determina el pronóstico y el tratamiento a corto y

largo plazo. La prevalencia de oclusión trombótica de los aneurismas coronarios, y el consecuente riesgo de infarto de miocardio y/o muerte, se correlaciona con su diámetro, con una frecuencia descrita de ~48% en los casos más severos. El seguimiento a largo plazo tiene como objetivo principal prevenir la trombosis y la isquemia miocárdica secundaria que pueden ocurrir tanto en la etapa aguda como en la crónica. Entre el 50% y el 67% de los aneurismas coronarios presenta resolución angiográfica uno o dos años después del diagnóstico. La profilaxis antitrombótica debe ir acompañada del monitoreo ecocardiográfico periódico para detectar la mejoría o la resolución de los aneurismas o, por el contrario, su evolución a estenosis u oclusión vascular. La probabilidad de regresión de los mismos depende del tamaño inicial; los aneurismas gigantes excepcionalmente resuelven. Los eventos coronarios en la enfermedad de Kawasaki incluyen: trombosis, estenosis e infarto de miocardio, y se observan en menos del 1% de los pacientes con puntaje Z (PZ) <10 y diámetro <8 mm, en el 29% de los pacientes con PZ ≥10 pero diámetro <8 mm y en el 48% de los pacientes con PZ ≥10 y diámetro ≥8 mm. En un estudio observacional retrospectivo multicéntrico que analizó 383 pacientes con enfermedad de Kawasaki y aneurismas gigantes (PZ ≥10), 114 recibieron heparina de bajo peso molecular (duración media 6,2 meses, rango intercuartílico [RIC] 2,5-12,7), 80 warfarina (duración media 2,2 años, RIC 0,9-7,1) y 189 no recibieron anticoagulación. La incidencia acumulada de trombosis de las arterias coronarias a los 2,5 años del inicio de la tromboprofilaxis fue del 5,7 % con heparina de bajo peso molecular, del 6,7 % con warfarina y del 20,6 % sin anticoagulación (p < 0,001), sin diferencias entre la heparina y la warfarina (hazard ratio (HR) 1,5; IC 95 % 0,4-5,1; p = 0,56)). Por otra parte, el uso de clopidogrel, además de la terapia con ácido acetilsalicílico, no se asoció con una reducción del riesgo de trombosis con ninguna de las estrategias de anticoagulación: HR 0,9; IC del 95%: 0,5-1,8; p = 0,75. Un total de 63 pacientes desarrollaron trombosis de la arteria coronaria; en ese momento, 48 no recibían anticoagulación, 8 recibían heparina de bajo peso molecular y 7 warfarina. De ellos, 51 recibieron posteriormente tromboprofilaxis secundaria: 27 (53%) con heparina de bajo peso molecular y 24 (47%) con warfarina. Los 12 pacientes restantes no recibieron anticoagulación tras el episodio inicial de trombosis. La mediana de duración del tratamiento fue de 1,0 (rango intercuartílico 0,6-1,6) año tras el episodio trombótico inicial para la heparina de bajo peso molecular y de 2,3 (rango intercuartílico 0,6-5,0) años para la warfarina. Todos los pacientes que recibieron tromboprofilaxis secundaria estaban en tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico y 26 pacientes (51%) recibían triple esquema antitrombótico (aspirina, clopidogrel y anticoagulación). El riesgo de trombosis coronaria recurrente fue elevado en esta cohorte, con una incidencia acumulada a los 2 años del 40,5 % (15,1 %) para los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular y del 21,6 % (9,6 %) para los pacientes tratados con warfarina, sin diferencias significativas entre ambas (HR 2,1; IC del 95 %: 0,5-7,7; p = 0,62) ni beneficios con el uso concomitante de clopidogrel (HR 1,0; IC del 95 %: 0,2-4,5; p = 0,96)[39]. En relación a los DOACs, el estudio SAXOPHONE incluyó 16 niños con enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios gigantes en la rama de tromboprofilaxis con apixabán, sin observarse eventos trombóticos durante los ~12 meses de duración del mismo[20]. Además el estudio ENNOBLE-ATE incluyó 24 de niños con enfermedad de Kawasaki con aneurismas gigantes que recibieron tromboprofilaxis con edoxabán; 2 de ellos desarrollaron tromboembolismo con infarto de miocardio durante el período de extensión del estudio; no se dispuso de un grupo comparador durante esa fase[19].

A lo largo de los años se han publicado numerosos consensos para la prevención y el tratamiento de los eventos trombóticos asociados a la enfermedad de Kawasaki. El último data del año 2024, publicado por la AHA, y establece esquemas de profilaxis antitrombótica en base al diámetro coronario expresado como puntaje Z (Tabla 4). Dado que la evidencia que respalda el uso pediátrico de la doble terapia antiplaquetaria (DAPT) con clopidogrel y aspirina es limitada, se han extrapolado los datos de los estudios en adultos que han demostrado su beneficio en la enfermedad coronaria[40-44].

El riesgo de infarto de miocardio en la enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios es mayor durante los dos o tres primeros meses y, si bien disminuye a partir de los dos años posteriores al inicio de la enfermedad, persiste a lo largo de toda la vida en presencia de aneurismas grandes o gigantes. El infarto de miocardio en niños puede presentarse de

Tabla 4. Recomendaciones de terapia antitrombótica en enfermedad de Kawasaki según el compromiso coronario. Adaptado de Jone et al. Circulation. 2024;

Compromiso coronario	Definición	Estrategia antitrombótica	Duración y consideraciones
Sin alteraciones coronarias	Sin aneurismas coronarios	Aspirina	Durante 6–8 semanas
Aneurismas pequeños	Puntaje Z ≥2,5 y <5	Antiagregación simple: aspirina	Hasta la resolución del aneurisma, 4–8 semanas o indefinidamente si no retrograda
Aneurismas medianos	Puntaje Z ≥5 y <10, con diámetro absoluto <8 mm	Doble antiagregación: aspirina + clopidogrel	Hasta la resolución del aneurisma o indefinidamente si no retrograda
Aneurismas grandes o gigantes	Diámetro ≥8 mm o puntaje Z ≥10	Anticoagulación + antiagregación: aspirina sola o aspirina + clopidogrel	Se recomienda inicialmente heparina de bajo peso molecular hasta alcanzar estabilidad clínica y anatómica. Se menciona un posible efecto antiinflamatorio de la heparina
Aneurismas grandes o gigantes con antecedente de trombosis aneurismática	Diámetro ≥8 mm o puntaje Z ≥10, con trombosis aneurismática previa	Anticoagulación + doble antiagregación: aspirina + clopidogrel	Estrategia antitrombótica intensificada por el antecedente trombótico, de por vida o de acuerdo al riesgo hemorrágico.

manera inespecífica, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico y utilizar biomarcadores para su confirmación (ej.: troponina). En cuanto al tratamiento de la trombosis coronaria aguda, debe considerarse la revascularización mediante fibrinólisis, cateterismo cardíaco o cirugía de revascularización miocárdica (bypass). La trombolisis se realiza habitualmente con activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) a dosis de 0,1–0,6 mg/kg/h por vía intravenosa durante 6 horas, asociado a aspirina y dosis bajas de heparina no fraccionada. En lactantes menores de 3 meses, se recomienda la transfusión previa de plasma fresco congelado como aporte de plasminógeno para optimizar la eficacia del tratamiento.

Conclusión

Las complicaciones trombóticas en niños con cardiopatías congénitas y/o adquiridas son frecuentes y se acompañan de una elevada morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, la tromboprofilaxis primaria es de uso frecuente en estas situaciones clínicas. Sin embargo, la evidencia disponible no permite establecer una estrategia uniforme para todas las cardiopatías pediátricas. La tromboprofilaxis primaria está recomendada en los niños con ventrículo único en estadío Fontan a lo largo de la vida y puede realizarse con aspirina o anticoagulantes, incluidos los DOACs, ya que no hay evidencia de superioridad entre los diferentes esquemas terapéuticos disponibles, individualizando de acuerdo al balance entre los factores de riesgo trombóticos y hemorrágicos. Aún cuando se indique tromboprofilaxis primaria pueden ocurrir eventos tromboembólicos sintomáticos asociados con una mortalidad significativa, por lo que persiste la necesidad de definir mejores estrategias de tromboprofilaxis para esta población. En el caso de las miocardiopatías dilatadas, la evidencia es escasa, pero se recomienda la tromboprofilaxis primaria con anticoagulación para las disfunciones cardiacas de mayor severidad. Para los niños con reemplazos valvulares, se utilizan las guías de recomendación de profilaxis antitrombótica y tratamiento destinadas a los adultos. Por último, los consensos sobre tromboprofilaxis y tratamiento para los niños con enfermedad de Kawasaki se han actualizado recientemente y establecen que los eventos trombóticos ocurren casi exclusivamente en las dilataciones coronarias severas para las que se propone considerar un triple esquema antitrombótico a largo plazo, particularmente cuando existe el antecedente de trombosis aneurismática.

Declaración de conflictos de interés: las autoras declaran no poseer conflictos.

Bibliografía

1. O'Leary PW. Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle. Prog Pediatr Cardiol 2002;16(1):31–8.
2. Jing Z, Su Z, Liu Y, Wang H, Zou Z, Zhang H. Global Burden of pediatric cardiovascular diseases of congenital and non-congenital trends from 1992 to 2021. Commun Med (Lond) 2026;6(1):21.
3. Tang Z, Wang Z, Wang X. Global Burden of pediatric rheumatic heart disease, 1990-2021: Analysis of the GBD 2021 study. Children (Basel) 2025;12(7):843.
4. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022. J Am Coll Cardiol 2023;82(25):2350–473.
5. Zentner D, Celermajer DS, Gentles T, d'Udekem Y, Ayer J, Blue GM, et al. Management of people with a Fontan circulation: A cardiac society of Australia and New Zealand position statement. Heart Lung Circ 2020;29(1):5–39.
6. Plappert L, Edwards S, Senatore A, De Martini A. The epidemiology of persons living with Fontan in 2020 and projections for 2030: Development of an epidemiology model providing multinational estimates. Adv Ther 2022;39(2):1004–15.
7. Monagle P, Cochrane A, Roberts R, Manlhiot C, Weintraub R, Szechtman B, et al. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. J Am Coll Cardiol 2011;58(6):645–51.
8. Attard C, Huang J, Monagle P, Ignjatovic V. Pathophysiology of thrombosis and anticoagulation post Fontan surgery. Thromb Res 2018;172:204–13.
9. Monagle P, Cochrane A, McCrindle B, Benson L, Williams W, Andrew M. Editorial: Thromboembolic complications after Fontan procedures—the role of prophylactic anticoagulation. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115(3):493–8.
10. Balling G, Vogt M, Kaemmerer H, Eicken A, Meisner H, Hess J. Intracardiac thrombus formation after the Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119(4 Pt 1):745–52.
11. McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, Roberts R, Hughes M, Szechtman B, et al. Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. J Am Coll Cardiol 2013;61(3):346–53.
12. Monagle P, Cochrane A, McCrindle B, Benson L, Williams W, Andrew M. Thromboembolic complications after fontan procedures--the role of prophylactic anticoagulation. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115(3):493–8.
13. Alsaied T, Alsidawi S, Allen CC, Faircloth J, Palumbo JS, Veldtman GR. Strategies for thromboprophylaxis in Fontan circulation: a meta-analysis. Heart 2015;101(21):1731–7.
14. Attard C, Monagle PT, d'Udekem Y, Mackay MT, Briody J, Cordina R, et al. Long-term outcomes of warfarin versus aspirin after Fontan surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2021;162(4):1218–28.e3.
15. Marrone C, Galasso G, Piccolo R, de Leva F, Paladini R, Piscione F, et al. Antiplatelet versus anticoagulation therapy after extracardiac conduit Fontan: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Cardiol 2011;32(1):32–9.
16. Maki W, Aso S, Inuzuka R, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Association between warfarin use and thromboembolic events in patients post-Fontan operation: propensity-score overlap weighting analyses. Eur J Cardiothorac Surg 2024;66(6):ezae413.
17. Iyengar AJ, Winlaw DS, Galati JC, Wheaton GR, Gentles TL, Grigg LE, et al. No difference between aspirin and warfarin after extracardiac Fontan in a propensity score analysis of 475 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2016;50(5):980–7.
18. Pina LM, Dong X, Zhang L, Samtani MN, Michelson AD, Justino H, et al. Rivaroxaban, a direct Factor Xa inhibitor, versus acetylsalicylic acid as thromboprophylaxis in children post-Fontan procedure: Rationale and design of a prospective, randomized trial (the UNIVERSE study). Am Heart J 2019;213:97–104.
19. Bhatt MD, Portman MA, Berger F, Jacobs JP, Newburger J, Duggal A, et al. ENNOBLE-ATE trial: an open-label, randomised, multi-centre, observational study of edoxaban for children with cardiac diseases at risk of thromboembolism. Cardiol Young 2021;31(8):1213–9.
20. Payne RM, Burns KM, Glatz AC, Male C, Donti A,

Brandão LR, et al. Apixaban for prevention of thromboembolism in pediatric heart disease. J Am Coll Cardiol 2023;82(24):2296–309.

21. Aborkhees GA, Barr AJ, Dietrich K, Male C, Wang Z, Yao C, et al. Ex vivo effect of apixaban on hemostatic biomarkers in children with heart disease: A SAXOPHONE trial substudy. J Am Heart Assoc 2026;15(7):e039075.
22. VanderPluym C, Esteso P, Ankola A, Hellinger A, Ventresco C, Hawkins B, et al. Real-world use of apixaban for the treatment and prevention of thrombosis in children with cardiac disease. J Thromb Haemost 2023;21(6):1601–9.
23. Van den Eynde J, Possner M, Alahdab F, Veldtman G, Goldstein BH, Rathod RH, et al. Thromboprophylaxis in patients with Fontan circulation. J Am Coll Cardiol 2023;81(4):374–89.
24. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2013;128(24):2622–703.
25. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. Circulation 2019;139(14):e637–97.
26. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, Deal BJ, Gatzoulis MA, Gewillig MH, et al. Evaluation and management of the child and adult with Fontan circulation: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2019;140(6):e234–84.
27. Deshaies C, Hamilton RM, Shohoudi A, Trottier H, Poirier N, Aboulhosn J, et al. Thromboembolic risk after atriopulmonary, lateral tunnel, and extracardiac conduit Fontan surgery. J Am Coll Cardiol 2019;74(8):1071–81.
28. Chen K, Williams S, Chan AKC, Mondal TK. Thrombosis and embolism in pediatric cardiomyopathy. Blood Coagul Fibrinolysis 2013;24(3):221–30.
29. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e737S – e801S.
30. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. G Ital Cardiol (Rome) 2023;24(11 Suppl 1):e1–127.
31. Ryan C, Odermarsky M, De Wolf D, Kelleher ST, Naumburg E, Reinhardt Z, et al. European thromboprophylaxis practice amongst paediatric cardiology units. Eur J Pediatr 2025;184(8):528.
32. Derridj N, Malekzadeh-Milani S, Lasne D, Da Costa S, Khraiche D, Ndjoli H, et al. Real-world use of rivaroxaban for primary thromboprophylaxis and cardiac thrombosis treatment in congenital and acquired heart disease: a prospective cohort study. Sci Rep [Internet] 2026;16(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-026-43303-3
33. Male C, Lensing AWA, Chan AKC, Kenet G, Young G, Bhat R, et al. Extended-phase anticoagulant treatment of acute venous thromboembolism in children: a cohort study from the EINSTEIN-Jr phase 3 trial. Lancet Haematol 2025;12(5):e357–64.
34. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. Circulation 2021;143(5):e35–71.
35. Correction to: 2020 ACC/AHA guideline on the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. Circulation 2021;143(5):e228.
36. Correction to: 2020 ACC/AHA guideline on the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. Circulation 2021;143(10):e784.
37. Praz F, Borger MA, Lanz J, Marin-Cuartas M, Abreu A, Adamo M, et al. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg 2025;67(8):ezaf276.
38. Corrigendum to: 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg [Internet] 2026;68(7). Available from: http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezag193

39. Manlhiot C, Newburger JW, Low T, Dahdah N, Mackie AS, Raghuveer G, et al. Low-molecular-weight heparin vs warfarin for thromboprophylaxis in children with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease: A pragmatic Registry trial. Can J Cardiol 2020;36(10):1598–607.

40. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation [Internet] 2017;135(17). Available from: http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000484

41. Correction to: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American heart association. Circulation 2019;140(5):e181–4.

42. Jone PN, Tremoulet A, Choueiter N, Dominguez SR, Harahsheh AS, Mitani Y, et al. Update on diagnosis and management of Kawasaki disease: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2024;150(23):e481–500.

43. Correction to: Update on diagnosis and management of Kawasaki disease: A scientific statement from the American heart association. Circulation 2025;151(8):e677–9.

44. Jone PN, Tremoulet A, Choueiter N, Dominguez SR, Harahsheh AS, Mitani Y, et al. Correction to: Update on diagnosis and management of Kawasaki disease: A scientific statement from the American heart association. Circulation 2025;151(13):e863.

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

Trombosis en sitios inusuales en pediatria

Thrombosis in unusual sites in pediatrics

Pablo Lagrotta.

Hospital Prof. A Posadas, Buenos Aires, Argentina.

pabloilagrotta@hotmail.com

SIMPOSIO. TROMBOSIS POCO FRECUENTES EN LA INFANCIA: LO QUE NO DEBEMOS PASAR POR ALTO

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de
Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
39-47, 2026

Palabras claves: Trombosis,
Inusual,
Pediatría.

Keywords: Thrombosis,
unusual,
pediatrics.

Introducción

El mantenimiento de la integridad del sistema vascular depende de una regulación hemostática precisa, cuya función primordial es prevenir la pérdida hemática. Este estado basal es el resultado de un equilibrio dinámico entre los mecanismos procoagulantes, las vías anticoagulantes naturales y el sistema fibrinolítico. La alteración de esta homeostasis en favor de un estado procoagulante conduce al desarrollo de fenómenos trombóticos[1].

Si bien múltiples variables pueden perturbar este balance, las anomalías de origen genético vinculadas a la trombofilia generalmente carecen de la penetrancia suficiente para desencadenar un evento clínico de forma aislada. Por lo tanto, la manifestación de la enfermedad trombótica suele requerir la convergencia de factores de riesgo adquiridos (hipótesis de los dos golpes), entre los que destacan las neoplasias activas, la inmovilización prolongada, el uso de dispositivos endovasculares centrales o los estados de sepsis[1].

Las trombosis en pediatría siguen siendo menos frecuentes que en los adultos; sin embargo, su diagnóstico correcto y oportuno es esencial para disminuir la morbimortalidad y las complicaciones a largo plazo (tales como embolias cerebrales, pulmonares y daño vascular crónico)[2]. Su baja prevalencia en la edad pediátrica suele asociarse a un bajo índice de sospecha clínica, lo que genera diagnósticos tardíos debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas y a la variabilidad de la presentación según el grupo etario[2,3].

A diferencia de la población adulta —donde la etiopatogenia se vincula estrechamente con la aterosclerosis y estados de hipercoagulabilidad específicos—, la patogenia en los niños suele ser secundaria. Destaca el uso de catéteres venosos centrales (relacionados con hasta el 80% de los eventos trombóticos pediátricos), la sepsis, el cáncer, las hospitalizaciones prolongadas, la trombofilia congénita y comorbilidades como las cardiopatías y el síndrome nefrótic[2].

El tromboembolismo venoso (TEV) en la edad pediátrica presenta una incidencia sumamente baja, estimada entre 0.07 y 0.4 casos por cada 10.000 niños. No obstante, en el entorno hospitalario esta tasa se incrementa de 100 a 1000 veces, alcanzando 3.5 casos en internación general y al menos 106 casos por cada 10.000 admisiones en unidades de terapia intensiva. De este modo, salvo contadas excepciones, el TEV se manifiesta predominantemente como una complicación de pacientes pediátricos críticamente enfermos o con comorbilidades. Su distribución por edad exhibe un comportamiento bimodal, concentrándose en neonatos y adolescentes, lo cual refleja la naturaleza de las patologías subyacentes y sus tratamientos respectivos[2,4].

Por otra parte, la trombosis idiopática en niños previamente sanos, aunque infrecuente, plantea los mayores desafíos terapéuticos. Cabe destacar que la evolución clínica natural de diversas variantes de TEV pediátrico aún no se comprende con claridad, existiendo marcadas discrepancias con los adultos en términos epidemiológicos, fisiopatológicos, del desarrollo del sistema de coagulación y de la respuesta farmacológica a la terapia antitrombótica[4,5].

La presentación de eventos trombóticos en territorios vasculares atípicos, fuera del eje clásico iliofemoral y pulmonar, constituye un desafío clínico mayor en la práctica pediátrica. Debido a su baja incidencia, la inespecificidad de sus síntomas y la falta de un consenso definitivo en las guías médicas convencionales para determinar el esquema de anticoagulación óptimo, estas entidades requieren un alto índice de sospecha. Por lo tanto, la presente revisión se centrará en abordar el estado actual del diagnóstico y tratamiento de la trombosis en:

- Los senos venosos del sistema nervioso central (SNC).
- La vena renal.
- Las venas mesentéricas.
- La vena porta.

Trombosis en Senos Venosos del SNC:

La trombosis de los senos venosos cerebrales (TSVC) constituye una forma poco frecuente de enfermedad cerebrovascular en la edad pediátrica; sin embargo, representa una emergencia neurológica cuyo reconocimiento oportuno resulta fundamental debido a la elevada morbimortalidad y al riesgo de secuelas neurológicas permanentes. Su diagnóstico continúa siendo un desafío clínico por la amplia heterogeneidad de las manifestaciones neurológicas, las cuales varían según la edad del paciente, la velocidad de instauración del proceso trombótico, la extensión de la trombosis y el territorio venoso comprometido. La baja incidencia de la enfermedad, sumada a la inespecificidad de los síntomas iniciales y al acceso limitado a métodos avanzados de neuroimagen en algunos centros, contribuye a que el diagnóstico continúe siendo tardío en un número considerable de pacientes[5].

El sistema venoso cerebral está constituido por una compleja red de venas superficiales y profundas encargadas del drenaje del parénquima cerebral hacia los senos venosos durales. Estos senos confluyen finalmente en las venas yugulares internas y, además de participar en el retorno venoso cerebral, cumplen un papel esencial en la reabsorción del líquido cefalorraquídeo mediante las granulaciones aracnoideas.

La formación de un trombo dentro de alguno de los senos venosos ocasiona una obstrucción parcial o completa del drenaje venoso, generando un incremento de la presión venosa retrógrada. Como consecuencia, se produce congestión venosa, disminución del gradiente de perfusión cerebral y desarrollo de circulación venosa colateral. Cuando estos mecanismos compensatorios resultan insuficientes, aumenta la presión capilar, se altera la barrera hematoencefálica y aparece edema vasogénico, al que posteriormente puede asociarse edema citotóxico por reducción del flujo sanguíneo cerebral. La progresión de estos cambios favorece la aparición de infartos venosos, que presentan una elevada tendencia a la transformación hemorrágica debido a la ruptura de pequeños vasos congestionados.

La TSVC representa aproximadamente entre el 0,5% y el 1% de todos los accidentes cerebrovasculares pediátricos. Su incidencia estimada es cercana a 0,67 casos por cada 100.000 niños por año, aunque probablemente se encuentre subestimada debido al subdiagnóstico de formas leves o de presentación inespecífica[6].

El período neonatal constituye el grupo de mayor riesgo, concentrando entre el 30% y el 50% de todos los casos pediátricos descritos en las diferentes series internacionales. Esta mayor susceptibilidad se relaciona con las particularidades de la hemostasia neonatal, la inmadurez del sistema vascular cerebral

y la elevada frecuencia de factores predisponentes presentes durante el embarazo, el parto y las primeras semanas de vida. En más del 80% de los pacientes pediátricos puede identificarse al menos un factor de riesgo, siendo frecuente la coexistencia de múltiples condiciones protrombóticas[5].

En los recién nacidos predominan los factores perinatales, entre ellos la diabetes materna, la preeclampsia, la corioamnionitis, la prematuridad, la restricción del crecimiento intrauterino, la asfixia perinatal y las complicaciones obstétricas que generan hipoxia o alteraciones hemodinámicas. Durante el período neonatal también adquieren importancia la sepsis, las infecciones sistémicas, la meningitis, la deshidratación, la policitemia, las cardiopatías congénitas, el uso de catéteres venosos centrales y algunas intervenciones terapéuticas complejas.

En lactantes y niños mayores predominan las infecciones localizadas de cabeza y cuello, especialmente la mastoiditis aguda, la otitis media y la sinusitis bacteriana, las cuales pueden extenderse hacia el sistema venoso intracraneal. Un estudio demostró que la mastoiditis y las infecciones del oído medio estuvieron presentes en aproximadamente el 57% de los pacientes menores de 16 años con TSVC, constituyendo el principal factor predisponente en esta población[7].

Otros factores de riesgo frecuentes incluyen el traumatismo encéfalo-craneano, la deshidratación severa, la anemia (particularmente la anemia ferropénica), las trombofilias hereditarias y adquiridas, el síndrome nefrótico, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal, las neoplasias hematológicas y las cardiopatías congénitas cianóticas. Diversos estudios han demostrado que la asociación entre una predisposición trombofílica y un factor desencadenante adquirido aumenta significativamente el riesgo de desarrollar trombosis venosa cerebral.

La presentación clínica depende principalmente de la edad del paciente y del seno venoso afectado. En el recién nacido predominan los cuadros de encefalopatía aguda caracterizados por convulsiones, alteración del nivel de conciencia, irritabilidad, hipotonía, rechazo del alimento, vómitos y letargia. En esta etapa resulta infrecuente la presencia de signos neurológicos focales, circunstancia que dificulta considerablemente el reconocimiento de la enfermedad.

En niños mayores, la sintomatología suele estar relacionada con el desarrollo de hipertensión endocraneana secundaria a la obstrucción del drenaje venoso. La cefalea progresiva constituye el síntoma predominante y puede acompañarse de vómitos, papiledema, alteraciones visuales, diplopía secundaria a compromiso del VI par craneal, convulsiones, hemiparesia, trastornos sensitivos, alteraciones del lenguaje, compromiso del estado de conciencia e incluso coma en los casos más graves[5].

Por lo tanto, debe sospecharse TSVC en todo recién nacido con antecedentes prenatales o perinatales de riesgo que presente encefalopatía aguda con o sin convulsiones. Del mismo modo, en lactantes y niños con antecedentes recientes de traumatismo craneoencefálico, mastoiditis, otitis media, sinusitis o enfermedades sistémicas protrombóticas, la aparición de signos neurológicos focales o manifestaciones de hipertensión endocraneana obliga a descartar esta entidad.

El diagnóstico definitivo depende de los estudios de neuroimagen. Actualmente, la resonancia magnética cerebral asociada a angiorresonancia venosa constituye el método de elección, ya que permite demostrar de manera directa la presencia del trombo, identificar la ausencia de flujo dentro de los senos venosos y valorar simultáneamente las lesiones parenquimatosas asociadas, incluyendo edema, infartos venosos y hemografías[3].

En los servicios de urgencias, la angiografía por tomografía computarizada constituye una alternativa rápida, ampliamente disponible y con elevada precisión diagnóstica. No obstante, pueden producirse falsos negativos, especialmente durante las primeras horas de evolución, cuando las alteraciones radiológicas aún son sutiles. Aunque algunos signos pueden detectarse dentro de las primeras seis horas del inicio de los síntomas, los estudios realizados durante las primeras 24 horas pueden resultar normales. En consecuencia, el diagnóstico depende no solo de la calidad de la neuroimagen sino también del elevado índice de sospecha clínica por parte del equipo médico.

La localización de la trombosis varía según el mecanismo fisiopatológico subyacente. El seno lateral constituye el sitio comprometido con mayor frecuencia, observándose aproximadamente en el 70% de los casos, particularmente cuando la etiología corresponde a infecciones del oído medio o mastoiditis[7]. El seno sagital superior representa el segundo territorio

más afectado, con una frecuencia cercana al 35-50%, especialmente en recién nacidos y pacientes con trastornos sistémicos de la coagulación[8].

Es frecuente el compromiso simultáneo de múltiples senos venosos, circunstancia que suele asociarse con mayor gravedad clínica y peor pronóstico.

Aproximadamente un tercio de los pacientes desarrolla infartos venosos cerebrales, de los cuales cerca de la mitad presentan transformación hemorrágica. Además, la hemorragia puede manifestarse como lesión primaria, comprometiendo el parénquima cerebral, el sistema ventricular o los espacios subdural y subaracnoideo. En el período neonatal, la TSVC constituye una de las causas más importantes de hemorragia intraventricular en recién nacidos de término, situación que obliga a considerar este diagnóstico cuando se detecta este tipo de hemorragia en ausencia de otras causas evidentes[9].

El tratamiento de la TSVC requiere un abordaje multidisciplinario. El objetivo principal consiste en limitar la progresión del trombo, favorecer la recanalización venosa, prevenir recurrencias trombóticas y disminuir el riesgo de secuelas neurológicas permanentes. Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados específicos en población pediátrica que comparen los distintos anticoagulantes, la evidencia disponible y las recomendaciones internacionales respaldan el uso de anticoagulación como tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes.

Las heparinas constituyen la terapia inicial de elección. Tanto la heparina no fraccionada como la heparina de bajo peso molecular (HBPM) han demostrado buena eficacia y un adecuado perfil de seguridad, siendo esta última la opción preferida en muchos centros por su farmacocinética más predecible y menor necesidad de monitorización. Posteriormente, algunos pacientes continúan tratamiento con antagonistas de la vitamina K durante el tiempo recomendado[3].

Los principales objetivos de la terapia antitrombótica son prevenir la progresión de la trombosis, reducir el riesgo de recurrencia, favorecer la recanalización del sistema venoso cerebral y disminuir las secuelas neurológicas a largo plazo.

• TSVC sin hemorragia intracraneal

Las guías internacionales recomiendan anticoagulación en todos los pacientes sin contraindicaciones, aun cuando la calidad de la evidencia sea limitada. En recién nacidos, el tratamiento suele mantenerse entre seis y doce semanas, mientras que en niños mayores se recomienda una duración de tres a seis meses, individualizando la conducta según la evolución clínica, la presencia de factores protrombóticos persistentes y los hallazgos en las neuroimágenes de control[3].

• TSVC con infarto hemorrágico

La presencia de una hemorragia intracerebral de pequeño volumen no contraindica necesariamente la anticoagulación. Por el contrario, diversos estudios observacionales han demostrado que el beneficio supera el riesgo de sangrado en la mayoría de los casos, ya que la anticoagulación reduce la progresión trombótica y favorece la recanalización. Solo las hemorragias intracraneales extensas o con importante efecto de masa constituyen una contraindicación relativa, situación que requiere una evaluación individualizada por un equipo multidisciplinario. En aquellos pacientes en quienes inicialmente no puede iniciarse anticoagulación, se recomienda repetir los estudios de neuroimagen entre los cinco y siete días, debido a que aproximadamente el 30% presenta progresión de la trombosis durante la primera semana de evolución[3].

Terapia trombolítica

La experiencia con trombólisis en pediatría es muy limitada y actualmente no existe evidencia suficiente que respalde su utilización rutinaria. En consecuencia, las guías internacionales desaconsejan su uso sistemático. La trombólisis podría considerarse únicamente en situaciones excepcionales, como pacientes con deterioro neurológico rápidamente progresivo, trombosis extensa y ausencia de respuesta al tratamiento anticoagulante convencional, siempre en centros especializados con disponibilidad de neurorradiología intervencionista[3].

El pronóstico ha mejorado significativamente durante las últimas décadas gracias al reconocimiento precoz de la enfermedad y al uso más extendido de la anticoagulación. Sin embargo, las secuelas neurológicas continúan siendo frecuentes. Las alteraciones motoras representan la complicación más habitual, aunque también pueden observarse epilepsia, trastornos cognitivos, alteraciones del aprendizaje, déficit de atención y dificultades en el rendimiento neuropsicológico. Diversos estudios han demostrado que los niños con antecedente de

TSVC obtienen puntuaciones inferiores en pruebas estandarizadas de memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento cuando se comparan con la población general. Se estima que aproximadamente el 44,5% de los recién nacidos y el 38% de los niños mayores presentan algún grado de secuela neurológica a largo plazo, lo que resalta la necesidad de implementar programas de seguimiento multidisciplinario que incluyan evaluación neurológica, neuropsicológica y rehabilitación[7].

Trombosis en Vena Renal

La trombosis de la vena renal (TVR) es una enfermedad vascular poco frecuente que afecta casi exclusivamente a los recién nacidos; representa entre el 15% y el 20% de los episodios de tromboembolismo venoso neonatal y constituye la forma más frecuente de trombosis no asociada a catéteres en este grupo etario[10]. Su incidencia se estima en 2,2 casos por cada 100.000 nacidos vivos y alrededor de 0,5 casos por cada 1.000 ingresos en unidades de cuidados intensivos neonatales[10]. La mayoría de los casos se diagnostican durante los primeros tres días de vida, aunque se han descrito presentaciones intrauterinas[10].

El riñón neonatal presenta características anatómicas y fisiológicas que favorecen la formación de trombos, tales como una baja presión de perfusión renal, la inmadurez del sistema hemostático y concentraciones fisiológicamente reducidas de anticoagulantes naturales. La interacción de estos factores con condiciones maternas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, polihidramnios) y perinatales (asfixia, sepsis, deshidratación, hipotensión, policitemia o estados de trombofilia hereditaria como la mutación del Factor V Leiden) incrementa significativamente el riesgo de desarrollar esta patología[10,11].

La TVR suele originarse en las venas intrarrenales, con progresión hacia la vena renal principal y, en algunos pacientes, extensión a la vena cava inferior. Clínicamente, la presentación es variable. Aunque la tríada clásica compuesta por hematuria, trombocitopenia y masa abdominal palpable es considerada característica, solo está presente en una minoría de los casos, por lo que el diagnóstico depende fundamentalmente de la sospecha clínica y de la realización precoz de una ecografía Doppler[11].

La enfermedad afecta con mayor frecuencia a varones y suele ser unilateral, predominando el compromiso del riñón izquierdo. La afectación bilateral se observa aproximadamente en una cuarta parte de los pacientes y suele asociarse con mayor gravedad clínica y peor pronóstico[11].

En edades posteriores al período neonatal, la TVR es excepcional y se asocia principalmente al síndrome nefrótico y al trasplante renal, situaciones que favorecen de manera intrínseca un estado de hipercoagulabilidad y aumentan el riesgo de trombosis venosa.

La presentación clínica es variable y depende de la extensión del trombo y del grado de compromiso de la función renal. La tríada clásica formada por hematuria, trombocitopenia y masa abdominal palpable continúa siendo característica de la enfermedad; sin embargo, solo está presente en un pequeño porcentaje de los pacientes.

La hematuria constituye el hallazgo clínico más frecuente y puede ser microscópica o macroscópica. También pueden observarse dolor o distensión abdominal, oliguria, deterioro de la función renal e hipertensión arterial, especialmente en los casos extensos o bilaterales[10]. En los lactantes pequeños es frecuente la asociación con vómitos, diarrea, deshidratación e hipovolemia. Cuando el trombo se extiende hacia la vena cava inferior pueden aparecer edema de miembros inferiores, cianosis e hipotermia por compromiso del retorno venoso.

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica. La ecografía Doppler color constituye el método diagnóstico de elección por ser una técnica no invasiva, ampliamente disponible y libre de radiación. Permite identificar el aumento del tamaño renal, la pérdida de la diferenciación corticomedular, la presencia de trombos en la vena renal, la ausencia o disminución del flujo venoso y la posible extensión hacia la vena cava inferior. Asimismo, la ecografía prenatal posibilita el diagnóstico de los casos que se originan durante la gestación. Cuando los hallazgos ecográficos no son concluyentes o se requiere una mejor valoración anatómica, la angiotomografía venosa puede resultar útil, aunque su utilización es limitada por la necesidad de administrar contraste intravenoso y la exposición a radiación ionizante.

El tratamiento de la TVR neonatal continúa siendo motivo de debate debido a la escasa evidencia disponible. Las recomendaciones actuales se basan principalmente en estudios observacionales y en el consenso de expertos.

- En los pacientes con **trombosis unilateral sin deterioro de la función renal** ni extensión hacia la vena cava inferior puede considerarse un manejo conservador con seguimiento clínico y ecográfico seriado, o tratamiento anticoagulante durante seis a doce semanas, según la evolución clínica y el riesgo de progresión[3].
- En presencia de **trombosis unilateral con extensión a la vena cava inferior o en los casos de afectación bilateral,** se recomienda la anticoagulación, generalmente con heparina, durante un período de seis semanas a tres meses. Antes de iniciar el tratamiento deben valorarse cuidadosamente el riesgo de hemorragia, la edad gestacional, la trombocitopenia y el estado clínico del paciente[3].
- La **terapia trombolítica** se reserva para situaciones excepcionales con riesgo vital, especialmente en pacientes con TVR bilateral asociada a deterioro importante de la función renal, debido al mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas[3].

La evolución depende de la extensión de la trombosis y de la rapidez con que se establece el diagnóstico. Aunque la mortalidad es baja, la morbilidad continúa siendo elevada. Entre las secuelas más frecuentes se encuentran la atrofia renal, la hipertensión arterial y la disminución de la función renal, que en algunos casos puede evolucionar hacia enfermedad renal crónica. Los pacientes con compromiso bilateral presentan mayor riesgo de insuficiencia renal y necesidad de terapia de reemplazo renal.

Trombosis en Venas Mesentéricas:

La trombosis venosa mesentérica (TVM) es una forma poco frecuente de tromboembolismo venoso en la edad pediátrica, caracterizada por la formación de un trombo en el sistema venoso mesentérico que compromete el drenaje venoso intestinal. Como consecuencia, puede producir congestión vascular, edema de la pared intestinal, disminución de la perfusión y, en los casos más graves, isquemia e infarto intestinal. Debido a su escasa frecuencia, el conocimiento sobre esta entidad proviene principalmente de reportes clínicos y series de casos, lo que limita la disponibilidad de recomendaciones terapéuticas específicas para la población pediátrica. No obstante, el reconocimiento oportuno resulta fundamental, ya que el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado pueden reducir significativamente la morbilidad y prevenir complicaciones potencialmente fatales.

Entre los factores predisponentes más frecuentes en pediatría se encuentran la pancreatitis aguda, la cirugía abdominal, el traumatismo, los procesos inflamatorios intraabdominales y los estados de hipercoagulabilidad hereditarios o adquiridos[12]. En adolescentes también se ha descrito asociación con el uso de anticonceptivos hormonales. Aunque menos frecuentes, otras enfermedades como la sepsis, las neoplasias, las enfermedades inflamatorias intestinales y las trombofilias hereditarias pueden aumentar el riesgo de desarrollar esta complicación. En algunos pacientes no es posible identificar un factor desencadenante evidente[12].

La presentación clínica depende de la localización y extensión del trombo, así como del grado de compromiso de la circulación intestinal. El dolor abdominal constituye el síntoma más frecuente y suele acompañarse de náuseas, vómitos, diarrea y sensibilidad abdominal. En etapas más avanzadas pueden presentarse hematoquecia, distensión abdominal, signos de irritación peritoneal e inestabilidad hemodinámica, hallazgos que sugieren progresión hacia isquemia o infarto intestinal.

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, especialmente en pacientes con factores predisponentes y dolor abdominal intenso sin una causa claramente identificable. La radiografía simple de abdomen posee baja sensibilidad y generalmente muestra hallazgos inespecíficos, como distensión de asas intestinales, engrosamiento de la pared y niveles hidroaéreos. En fases avanzadas pueden observarse neumatosis intestinal, gas portal o neumoperitoneo, signos sugestivos de necrosis intestinal.

La ecografía Doppler puede utilizarse como estudio inicial, aunque su rendimiento depende de la experiencia del operador y suele verse limitado por la presencia de gas intestinal. Actualmente, la tomografía computarizada con contraste intravenoso constituye el método diagnóstico de elección, ya que permite identificar el trombo venoso, valorar su extensión y detectar complicaciones asociadas.

El tratamiento debe instaurarse de manera precoz para evitar la progresión de la trombosis y disminuir el riesgo de necrosis intestinal. En ausencia de signos de perforación o peritonitis, la anticoagulación constituye la base del tratamiento y tiene como objetivo limitar la progresión del trombo, favorecer la recanalización venosa y prevenir recurrencias. En la

práctica clínica se utilizan heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular, seguidas de anticoagulación durante un período que dependerá de la causa desencadenante.

En trombosis secundarias a un factor transitorio claramente identificado, suele recomendarse un tratamiento anticoagulante de aproximadamente tres meses. Cuando la trombosis es idiopática, persisten factores de riesgo o existe una trombofilia asociada, el tratamiento puede prolongarse entre seis y doce meses, siempre de forma individualizada. La cirugía queda reservada para pacientes con evidencia de isquemia intestinal irreversible, perforación o peritonitis. En estos casos se realiza laparotomía exploradora con resección del intestino necrótico y tratamiento posterior con anticoagulación.

Hasta el momento, la evidencia disponible en población pediátrica es insuficiente para recomendar de manera sistemática la trombólisis o los procedimientos endovasculares, por lo que estas alternativas se reservan para casos seleccionados y centros con experiencia.

El pronóstico depende principalmente de la rapidez con que se establece el diagnóstico y del inicio oportuno del tratamiento. Cuando la anticoagulación se instaura precozmente, es posible lograr la recanalización venosa y evitar la progresión hacia el infarto intestinal. Por el contrario, el retraso diagnóstico se asocia con mayor necesidad de resección intestinal, síndrome de intestino corto y aumento de la mortalidad. Luego del episodio agudo, se recomienda el seguimiento clínico y hematológico para evaluar la resolución de la trombosis, investigar trastornos protrombóticos y definir la duración del tratamiento anticoagulante.

Trombosis en Vena Porta:

La trombosis de la vena porta representa una forma infrecuente de tromboembolismo venoso abdominal en niños, pero posee una relevancia clínica considerable debido a su asociación con hipertensión portal no cirrótica y complicaciones potencialmente graves. A diferencia de otras trombosis venosas pediátricas, sus consecuencias pueden manifestarse años después del evento inicial, incluso cuando el paciente permanece clínicamente estable durante la infancia.

La TVP pediátrica fue inicialmente descrita como una complicación predominantemente asociada al período neonatal, especialmente vinculada al uso de catéteres venosos umbilicales. Sin embargo, actualmente se reconoce que puede presentarse en diferentes etapas de la infancia como consecuencia de múltiples condiciones clínicas que alteran el equilibrio hemostático. El principal desafío clínico consiste en identificar tempranamente a los pacientes con riesgo de progresión trombótica y aquellos que desarrollarán complicaciones postrombóticas, dado que la evolución hacia hipertensión portal puede ocurrir meses o años después del diagnóstico inicial.

La TVP representa una proporción importante de las trombosis venosas abdominales en la infancia. Aunque su incidencia exacta es difícil de establecer debido a la existencia de casos subdiagnosticados, constituye una de las principales causas de hipertensión portal extrahepática pediátrica[13]. El período neonatal presenta la mayor vulnerabilidad debido a factores anatómicos y fisiológicos propios de esta etapa. La colocación de un catéter venoso umbilical puede producir lesión endotelial, alteración del flujo portal y activación de la coagulación, favoreciendo la formación del trombo.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la trombosis portal puede comprometer parcial o totalmente el flujo sanguíneo portal. Cuando la obstrucción persiste, el organismo desarrolla una red vascular colateral periportal conocida como cavernomatosis portal, que permite cierto grado de compensación hemodinámica, pero condiciona hipertensión portal crónica. La evolución clínica depende de la capacidad de recanalización del vaso, la extensión del trombo y la presencia de factores predisponentes persistentes.

Los factores asociados a TVP pediátrica pueden clasificarse en neonatales, adquiridos y trombofílicos.

Factores neonatales

El principal factor predisponente es la utilización de catéter venoso umbilical, especialmente cuando permanece durante períodos prolongados o presenta una posición inadecuada. Otros factores descritos incluyen la prematuridad, el bajo peso al nacimiento, la sepsis neonatal, la deshidratación, la asfixia perinatal y las alteraciones intrínsecas del flujo sanguíneo portal.

Factores adquiridos

En niños mayores pueden identificarse antecedentes

de cirugía abdominal, infecciones intraabdominales, pancreatitis, traumatismos, enfermedades inflamatorias intestinales y procesos malignos.

La presencia de trombofilias hereditarias o adquiridas debe considerarse especialmente en pacientes con trombosis espontánea o antecedentes familiares. Entre ellas se incluyen deficiencias de proteína C, proteína S y antitrombina, mutación del factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina y síndrome antifosfolipídico.

La presentación clínica depende de la fase evolutiva de la enfermedad. Durante la etapa aguda, muchos pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos o permanecer asintomáticos. Cuando aparecen manifestaciones clínicas, las más frecuentes incluyen esplenomegalia, trombocitopenia secundaria a hiperesplenismo, dolor abdominal y alteraciones gastrointestinales. La complicación principal a largo plazo es el desarrollo de hipertensión portal extrahepática, que puede manifestarse mediante várices esofagogástricas, hemorragia digestiva, esplenomegalia progresiva y alteraciones hematológicas. Un estudio demostró que aproximadamente la mitad de los pacientes pediátricos con TVP desarrollan hipertensión portal durante la evolución, especialmente aquellos con ausencia de resolución completa del trombo y trombosis no provocada[14].

La ecografía Doppler abdominal constituye la técnica inicial de elección. Es un método seguro, no invasivo y permite valorar la presencia de material trombótico, la ausencia o disminución del flujo portal, la extensión del trombo, el desarrollo de circulación colateral y los signos indirectos de hipertensión portal. En situaciones donde la ecografía no es concluyente, la tomografía computarizada o la resonancia magnética con angiografía pueden aportar información adicional sobre la anatomía vascular y la extensión de la enfermedad.

El tratamiento debe individualizarse según la edad del paciente, la extensión del trombo, la presencia de síntomas y el tiempo de evolución. La anticoagulación está indicada principalmente en casos de trombosis aguda, progresión del trombo, compromiso de vasos principales o presencia de factores protrombóticos persistentes. Las heparinas de bajo peso molecular constituyen actualmente la opción más utilizada en pediatría por su perfil farmacológico y facilidad de administración[3].

En trombosis asociadas a factores transitorios, la duración habitual del tratamiento suele ser de aproximadamente tres meses, mientras que los casos idiopáticos o con factores persistentes pueden requerir tratamientos más prolongados. Los pacientes con hipertensión portal establecida requieren seguimiento hepatológico, evaluación endoscópica para detección de várices y tratamiento preventivo o terapéutico del sangrado digestivo cuando corresponda. La resolución incompleta del trombo constituye uno de los principales factores asociados al desarrollo de complicaciones postrombóticas. La evidencia reciente destaca la necesidad de seguimiento prolongado, ya que la hipertensión portal puede aparecer incluso años después del diagnóstico inicial. Además de la evaluación clínica, se recomienda monitorizar el tamaño esplénico, recuento plaquetario, desarrollo de várices, función hepática y signos de hipertensión portal. El seguimiento multidisciplinario con hematología, hepatología y gastroenterología pediátrica resulta fundamental para optimizar los resultados clínicos.

Conclusión

Las trombosis en sitios inusuales durante la edad pediátrica constituyen una entidad clínica infrecuente, pero de elevada relevancia debido a la complejidad diagnóstica, la potencial morbimortalidad asociada y la ausencia de estrategias terapéuticas estandarizadas en determinadas localizaciones vasculares. A diferencia del paciente adulto, donde predominan los mecanismos aterotrombóticos y los estados adquiridos de hipercoagulabilidad, la trombosis pediátrica suele surgir como consecuencia de la interacción entre factores predisponentes congénitos y condiciones adquiridas que alteran el equilibrio hemostático. El reconocimiento temprano de estas manifestaciones requiere un alto índice de sospecha clínica, especialmente en pacientes con factores de riesgo como enfermedad crítica, sepsis, neoplasias, presencia de accesos venosos centrales, cardiopatías o antecedentes de trombofilia. La variabilidad en la presentación clínica y la baja incidencia de estos eventos contribuyen al retraso diagnóstico, aumentando el riesgo de complicaciones como daño orgánico irreversible, recurrencia trombótica y secuelas a largo plazo.

El abordaje integral de estas patologías debe contemplar una evaluación individualizada que incluya la identificación de factores desencadenantes, la valoración del riesgo trombótico y hemorrágico, y

la implementación precoz de estrategias terapéuticas basadas en la evidencia disponible. Resulta fundamental continuar promoviendo estudios multicéntricos que permitan ampliar el conocimiento fisiopatológico, establecer criterios diagnósticos más precisos y desarrollar protocolos de manejo específicos para la población pediátrica. En este contexto, el diagnóstico oportuno y el manejo multidisciplinario representan pilares esenciales para optimizar el pronóstico de los pacientes afectados por trombosis en localizaciones vasculares inusuales.

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

Bibliografía

1. Sava C, Iuhasi A, Balmos A. Thrombosis in children: a retrospective study. *In Vivo.* 2025; 39(1): 473-481.
2. Obeagu EI. Pediatric thrombosis: risk factors, diagnosis and prevention strategies. *Medicine*. 2025;104(29):e43370.
3. Grupo CATH. *Guía de diagnóstico y tratamiento de trombosis venosa en pediatría*. Buenos Aires: Grupo CATH; 2023.
4. Monagle P, Azzam M, Bercovitz R, et al. American Society of Hematology/International Society on Thrombosis and Haemostasis 2024 updated guidelines for treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood Adv*. 2025; 9(10):2587-2636.
5. Mora R, Ibarra L, Olivera V. Trombosis venosa y de senos cerebrales en recién nacidos y niños. *Medicina (B Aires)*. 2023;83(1):95-101.
6. deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001;345(6):417-423.
7. Berfelo FJ, Kersbergen KJ, de Vries LS, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: from symptom to outcome. *Stroke*. 2010;41(6):1382-1388.
8. Ichord RN, Benedict SL, Chan AK, et al. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. *Arch Dis Child*. 2015;100(2):174-179.
9. Andrew M, Monagle P, Brooker L. *Thromboembolic Complications during Infancy and Childhood*. Hamilton: B.C. Decker Inc.; 2000. Chapter 7, p. 203.
10. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, et al. Neonatal renal vein thrombosis: a review. *Pediatrics*. 2007;120(5):e1278–1284.
11. Kumar R, Kerlin BA. Abdominal vein thrombosis in children. *Front Pediatr.* 2017 Sep 5;5:203.
12. Schettino GCM, et al. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2006; 82(3):171-178.
13. Vrijburg M, et al. A high rate of post thrombotic complication in pediatric portal vein thrombosis. *Thromb Re]*. 2023; Nov 231:44-49.

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

Trombosis de senos venosos cerebrales en pediatría

Pediatric Cerebral Venous Sinus Thrombosis

Federico Javier Manni.

Hospital de Niños de Santa Fe "Dr. Orlando Alassia". Santa Fe, Argentina.

fjmanni@santafe.gov.ar

SIMPOSIO. TROMBOSIS POCO FRECUENTES EN LA INFANCIA: LO QUE NO DEBEMOS PASAR POR ALTO

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
48-83, 2026

Palabras claves: trombosis senos venosos, pediatría, anticoagulación.

Keywords: venous sinus thrombosis, children, anticoagulation.

Introducción: definición y relevancia epidemiológica

Los accidentes cerebrovasculares se clasifican como isquémicos o hemorrágicos. La trombosis de senos venosos constituye un ictus isquémico venoso que se define como la presencia de sintomatología sistémica o neurológica focal de instalación brusca o progresiva que se acompaña de la ocupación de los senos venosos en la neuroimagen[1].

La trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) representa una entidad clínico-patológica poco frecuente en la población pediátrica pero con una elevada morbimortalidad potencial si no se diagnostica y trata de manera precoz.

La literatura científica sugiere que la incidencia real de la TSVC se encuentra subestimada y se ubica en 0,67 casos/100.000 niños al año[2], lo que representa el 9% de todos los casos de trombosis venosa.

La mayoría de los casos de TSVC en la población pediátrica corresponden al periodo neonatal y representan hasta el 40% de todos los casos. La frecuencia en menores de 28 días de edad es de 2,6 por cada 100.000 niños al año[3,4].

Tradicionalmente considerada una patología de difícil sospecha en la infancia debido a la inespecificidad de sus síntomas, los avances en las técnicas de neuroimagen y una mayor concienciación clínica han permitido optimizar su caracterización en los últimos años. Su distribución anatomopatológica revela una marcada tendencia al compromiso simultáneo de múltiples senos cerebrales, lo que condiciona la severidad del cuadro inicial. El seno transverso se mantiene como la estructura focal aislada más afectada en niños y escolares, mientras que el seno sagital superior predomina de manera notable en el período neonatal.

Causas y factores de riesgo

A diferencia de la población adulta, donde los factores de riesgo protrombóticos crónicos o sistémicos suelen ser prevalentes, el 95,2% de los eventos oclusivos venosos en niños están relacionados con una

afección subyacente (previamente diagnosticada o revelada por la TSVC) o con un evento precipitante, tal como se había comunicado anteriormente (95% en Dlamini y col.)[5].

La infección asociada de cabeza y cuello es la etiología más frecuente (65,5%)[6], con una tasa superior a la registrada entre 2001 y 2005 (23%-49% en de Veber y col.[2] y Sebire y col. [7]).

Estos determinantes se dividen en tres grandes categorías clínicas:

- Procesos sépticos locales: las infecciones agudas de la región de la cabeza y el cuello, tales como la mastoiditis, la otitis media supurativa y las sinusitis esfenoidales o etmoidales, actúan como potentes inductores de inflamación local y estasis venosa en los senos adyacentes, favoreciendo la cascada de coagulación.
- Terapias oncológicas procoagulantes: el uso de agentes quimioterapéuticos específicos, marcadamente la L-asparaginasa en los protocolos de tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), produce una reducción crítica en la síntesis hepática de anticoagulantes naturales condicionando un estado de hipercoagulabilidad farmacológica severo.
- Estados hipercoagulables sistémicos: patologías sistémicas agudas o crónicas como el síndrome nefrótico que causa una pérdida excesiva de antitrombina a través de la orina o las enfermedades inflamatorias autoinmunes actúan como gatillos sistémicos críticos para el desarrollo de eventos trombóticos venosos cerebrales.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas clínicos de la TSVC varían ampliamente según la edad y la enfermedad aguda o crónica subyacente, lo que dificulta el diagnóstico porque los síntomas suelen ser inespecíficos y se superponen con los de la afección primaria.

Los neonatos suelen presentar alteración de la conciencia y convulsiones. En los niños, la TSVC típicamente causa disminución progresiva del estado mental, cefalea y vómitos durante varios días; los cambios del nivel de conciencia pueden variar desde irritabilidad y somnolencia hasta estupor o coma. Las convulsiones son frecuentes, en especial en neonatos y niños con disminución del estado mental, y pueden requerir monitoreo con video-EEG para evaluar la carga convulsiva y guiar el tratamiento anticonvulsivante. El examen puede mostrar solo alteración del estado mental o signos de hipertensión intracraneal, como papiledema, parálisis del sexto par craneal o abombamiento de la fontanela. Otros hallazgos reflejan la enfermedad desencadenante, como meningismo en la meningitis o dolor y tumefacción mastoidea en la mastoiditis.

La trombosis del seno cavernoso es un síndrome distinto, con proptosis, quemosis, parálisis oculomotoras que afectan los pares craneales III, IV y/o VI, y pérdida sensitiva en la primera división del trigémino. Por lo general se origina en infecciones de los senos maxilar o etmoidal, o por extensión de una mastoiditis, y requiere estudios de imagen específicos para el diagnóstico.

La TSVC complicada por infarto venoso o hemorragia a menudo causa convulsiones y déficit focales como hemiparesia, correspondientes al sitio de la lesión. Los casos graves pueden progresar a hipertensión intracraneal maligna, herniación, muerte o, en los sobrevivientes, pérdida visual por hipertensión intracraneal y papiledema no controlados.

Anatomía venosa y variantes estructurales

Un debate clásico en la neurorradiología ha girado en torno al papel predictivo de las asimetrías y variantes anatómicas del drenaje venoso cerebral en la génesis de la TSVC.

Bingol y Ozdemir (2026) plantearon investigar si las variaciones anatómicas cerebrales (frecuentes en estudios por imagen) contribuyen al desarrollo de la TSVC o influyen en el riesgo de sufrir complicaciones.

El estudio demostró que no había diferencia significativa en la presencia de variaciones anatómicas entre los niños con trombosis y el grupo de control (46,7% vs. 50%, p = 0,67). Se observó además, que en ambos grupos, la variación más frecuente era la hipoplasia del seno transverso izquierdo.

En cuanto al impacto de las variaciones anatómicas no encontraron relación entre tener una variación anatómica y el riesgo de desarrollar complicaciones (44,4% en casos complicados vs. 47,1% en no complicados, p = 0,92).

En consecuencia, las variaciones anatómicas en el sistema venoso cerebral de los niños son hallazgos comunes, pero deben considerarse incidentales y no patogénicas en el contexto de la TSVC[8].

Es vital que los radiólogos y pediatras conozcan la frecuencia de estas variaciones (especialmente la

asimetría del seno transverso) para evitar interpretaciones erróneas que las confundan con una trombosis real en las neuroimágenes.

Diagnóstico por neuroimagen

La tomografía computada (TC) se destaca por su accesibilidad y rapidez, aunque su sensibilidad es limitada para detectar trombosis no hemorrágicas.

La RM con venografía por RM (VRM) define con precisión el sitio de la trombosis venosa o la oclusión. La angiografía por catéter es técnicamente más difícil en bebés y niños, y tiende a realizarse solo cuando se prevé una intervención endovascular.

La resonancia magnética es la técnica predominante para visualizar anomalías venosas cerebrales pediátricas, ya que permite evitar la radiación ionizante.

La VRM con contraste (CE-MRV) es preferida por su alta sensibilidad (83%) y especificidad (100%)[9], lo que ayuda a diferenciar oclusiones reales de flujos lentos o variaciones anatómicas normales, como la hipoplasia del seno transverso.

Aunque la venografía por TC (VTC) tiene un rendimiento diagnóstico similar a la VRM con contraste, la VRM es fundamental para identificar infartos venosos o anomalías estructurales subyacentes sin someter a los niños a radiación.

Factores de riesgo para la recurrencia de eventos tromboembólicos

La tasa global de recurrencia de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en la población pediátrica tras una TSVC es relativamente baja, estimándose entre el 2% y el 4,5% en la mayoría de las cohortes de seguimiento a largo plazo. Sin embargo, la identificación precisa de los factores predictores de recurrencia es crucial para discriminar a aquellos pacientes que se beneficiarán de una terapia anticoagulante extendida frente a los que pueden suspenderla de forma segura a los 3 meses.

- Trombofilias de alto riesgo y persistencia de factores

A diferencia de los eventos provocados por infecciones transitorias, donde el riesgo de recurrencia es mínimo una vez resuelto el foco, la presencia de anomalías constitucionales eleva significativamente el riesgo relativo de un segundo evento oclusivo. Las deficiencias graves de anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C o proteína S), la persistencia de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) y la combinación de múltiples rasgos trombofílicos se clasifican como los predictores más robustos de cronicidad y recaída trombótica.

Los eventos trombóticos en niños, incluyendo el accidente cerebrovascular (ACV), son reconocidos cada vez más. A pesar de que la mayoría de los niños con ACV presentan otros factores de riesgo subyacentes, las trombofilias parecen desempeñar un papel importante. Los estudios previos que evaluaron la asociación de la trombofilia en el primer episodio de ACV pediátrico estaban limitados por el número relativamente bajo de pacientes.

En un metaanálisis que investigó el impacto de las trombofilias más comunes en el primer episodio de infarto isquémico arterial o de trombosis de los senos venosos cerebrales en neonatos y niños menores de 18 años, se incluyeron veintidós estudios de cohortes en el análisis final con un total de 1.764 pacientes con ACV y 2.867 sujetos de control[10].

Cada una de las trombofilias evaluadas se asoció con un mayor riesgo de infarto isquémico arterial o de trombosis de los senos venosos cerebrales, con *odds ratios* que oscilaron entre 1,58 para pacientes homocigotos para el genotipo MTHFR C677T, hasta 9,31 para pacientes con deficiencia de proteína C. Los pacientes con defectos combinados presentaron el riesgo más alto con un *odds ratio* de 11,86.

Este metaanálisis mejoró significativamente la comprensión actual sobre la contribución de la trombofilia al primer episodio de ACV en niños. La principal limitación del análisis fue que la gran mayoría de los pacientes eran de etnia blanca y que algunas pruebas se realizaron solo en cohortes seleccionadas, por lo que los resultados podrían no ser generalizables a todas las poblaciones. La utilidad clínica de realizar pruebas de trombofilia de forma sistemática se determinará únicamente tras evaluar su impacto en el desenlace, el manejo terapéutico y el riesgo de recurrencia en estudios longitudinales.

- El impacto del sexo masculino y eventos no provocados

Múltiples registros internacionales de trombosis pediátrica coinciden en señalar que el sexo masculino[11] se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de recurrencia a largo plazo, un fenómeno de base biológica también documentado en la población adulta. Asimismo, las TSVC catalogadas

como "no provocadas" o idiopáticas —donde el estudio exhaustivo inicial no revela ningún factor desencadenante local ni sistémico reversible— presentan una probabilidad sustancialmente mayor de recaída[12] frente a los eventos secundarios a quimioterapia o deshidratación aguda.

Estrategia terapéutica y consensos internacionales[13]
Las guías actualizadas de 2024 de la *American Society of Hematology* (ASH) y la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) proporcionan recomendaciones específicas para el manejo de la trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) en la población pediátrica, enfatizando un enfoque individualizado debido a la baja certeza de la evidencia actual.

A. Recomendación de anticoagulación:
Se sugiere el uso de anticoagulación en lugar de no anticoagular, independientemente de si existe o no hemorragia secundaria a congestión venosa.
Justificación: estudios observacionales sugieren una menor mortalidad y mejores resultados neurológicos en pacientes tratados con anticoagulantes.
Se debe manejar con anticoagulación la evidencia de congestión venosa secundaria a la obstrucción del trombo, incluso si hay hemorragia asociada. El panel subraya que es vital distinguir la hemorragia por congestión venosa de otras etiologías de sangrado intracraneal.
El riesgo de sangrado y complicaciones neurológicas varían según el grupo (neonatos, casos asociados a infección, trauma, cirugía o cáncer), por lo que la decisión debe ser personalizada.

B. Anticoagulación frente a trombólisis:
Se sugiere utilizar anticoagulación sola en lugar de trombólisis seguida de anticoagulación.
El uso de trombólisis solo debe considerarse en casos donde ocurra un deterioro neurológico a pesar del tratamiento anticoagulante. En tales instancias, se pueden evaluar terapias de reperfusión dependiendo de la experiencia y recursos locales.
Para niños con TSVC que no muestren evidencia de isquemia, la recomendación estándar es la anticoagulación exclusiva.

C. Implementación y selección del anticoagulante:
En pacientes con alto riesgo de hemorragia (como aquellos con TSVC y hemorragia asociada o procedimientos invasivos previstos), se sugiere considerar el uso de agentes de vida media corta, específicamente heparina no fraccionada (HNF), en lugar de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o anticoagulantes orales directos (ACOD). Esto permite disminuir el riesgo de empeorar la hemorragia.
Es fundamental que, junto con la anticoagulación, se apliquen terapias apropiadas para las condiciones subyacentes, como intervenciones quirúrgicas en casos de TSVC asociada a infecciones.

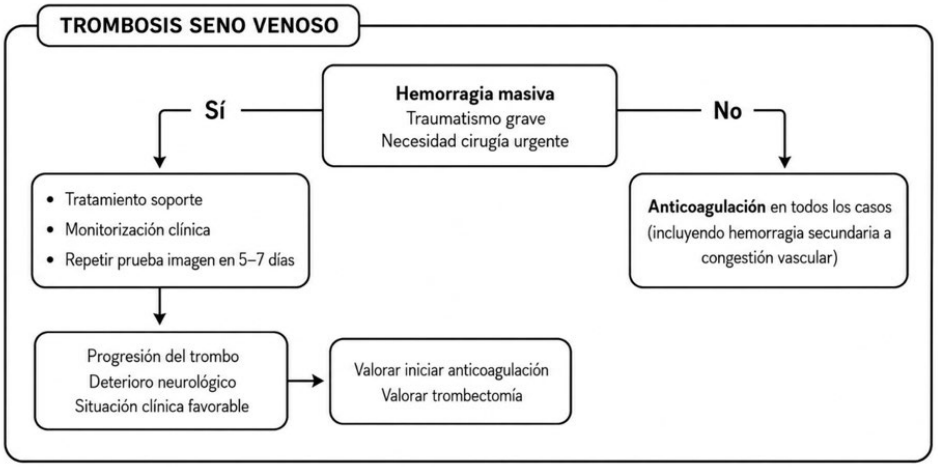
D. Grado de recomendación y evidencia:
Todas las recomendaciones relativas a la TSVC son condicionales y se basan en una certeza de evidencia muy baja. El panel de expertos destaca que, aunque los estudios en adultos han demostrado beneficios claros, la heterogeneidad de las causas y los desenlaces en pediatría requiere una vigilancia clínica estrecha y decisiones individualizadas.

Algoritmo de decisiones terapéuticas (figura 1):
El pilar fundamental del tratamiento en la fase aguda de la TSVC pediátrica consiste en el inicio rápido de la anticoagulación sistémica, orientada a detener la propagación del trombo, favorecer los mecanismos de recanalización endógena y prevenir la aparición de déficit neurológicos persistentes. Los consensos vigentes definen directrices claras para el manejo seguro de estos pacientes:

Protocolo de fase aguda
De acuerdo con las guías de las sociedades científicas (SEMI-SETH-SEHOP), el tratamiento de elección inicial se realiza con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas ajustadas por el peso corporal. La excelente predictibilidad farmacocinética y el menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina sitúan a las HBPM por encima de la heparina no fraccionada tradicional. No obstante, se subraya que en lactantes menores y neonatos es indispensable realizar un monitoreo estrecho de los niveles plasmáticos de actividad anti-Xa para ajustar las dosis de manera segura y mitigar cualquier riesgo potencial de sobreanticoagulación.

Duración de la terapia anticoagulante
Las recomendaciones internacionales más recientes (ASH/ISTH) propugnan una individualización

Figura 1. Adaptación de Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en la edad pediátrica. Recomendaciones del grupo de enfermedad tromboembólica de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). An Pediatr (Barc). 2026;105:504238.



estricta de la duración del tratamiento anticoagulante basada en el perfil de riesgo. En aquellos casos de TSVC francamente provocados por un factor de riesgo agudo y completamente reversible –como una infección local resuelta quirúrgicamente–, se sugiere adoptar cursos de anticoagulación acortados de entre 6 semanas y un máximo de 3 meses, minimizando así la exposición innecesaria a riesgos hemorrágicos.

Por el contrario, ante la persistencia de factores o la presencia de los predictores de recurrencia detallados anteriormente, la terapia debe extenderse por al menos 6 meses.

Anticoagulación con rivaroxabán. Estudio EINSTEIN-Jr CVT[14]

El estudio tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia del rivaroxabán en comparación con los anticoagulantes estándar –heparina o antagonistas de la vitamina K– en niños con trombosis venosa cerebral (TSVC). Esta investigación es de especial relevancia dado que la TSVC es un tipo de accidente cerebrovascular raro en pediatría y su tratamiento no había sido evaluado previamente en ensayos aleatorizados.

Se realizó un análisis de subgrupo predefinido dentro del ensayo de fase 3 EINSTEIN-Jr, de diseño multicéntrico, abierto y aleatorizado. Un total de 114 niños con TSVC confirmada fueron asignados en una proporción 2:1 para recibir rivaroxabán (n=73) o tratamiento estándar (n=41) tras un periodo inicial de heparinización de 5 a 9 días. El rivaroxabán se administró en dosis ajustadas por peso corporal utilizando tabletas o una suspensión oral. El periodo principal de tratamiento fue de 3 meses.

Resultados principales

- Eficacia: no se registraron episodios de tromboembolismo venoso (TEV) recurrente sintomático en los 73 niños del grupo de rivaroxabán. En el grupo de tratamiento estándar, hubo 1 caso de recurrencia (2,4%).
- Seguridad: el sangrado clínicamente relevante ocurrió en 5 niños (6,8%) tratados con rivaroxabán, todos los cuales fueron eventos no mayores y extracraneales. En contraste, en el grupo estándar se registró 1 evento (2,5%), que consistió en un sangrado mayor (hematoma subdural).
- Recanalización: las pruebas de imagen al final del tratamiento mostraron que la recanalización sinusal completa o parcial fue comparable entre ambos grupos, ocurriendo en la gran mayoría de los pacientes (78% en rivaroxabán vs. 74% en tratamiento estándar).

El estudio concluyó que el tratamiento con rivaroxabán en niños con TSVC se asocia con un bajo riesgo de recurrencia trombótica y de sangrado mayor, similar a los resultados obtenidos con anticoagulantes estándar. Los autores destacaron que el rivaroxabán representa una opción terapéutica ventajosa al ser un fármaco de administración oral que no requiere monitorización de laboratorio frecuente, a diferencia de las heparinas parenterales o los antagonistas

de la vitamina K. Este ensayo proporciónó la primera evidencia prospectiva que respalda la eficacia y seguridad de la anticoagulación en la TSVC pediátrica.

Conclusiones y consideraciones clínicas finales

La optimización en el abordaje de la trombosis de senos venosos cerebrales en pediatría exige una sólida integración multidisciplinaria. El reconocimiento de que las variantes anatómicas constituyen hallazgos incidentales normales previene estudios innecesarios y falsas alarmas diagnósticas. Paralelamente, la estratificación minuciosa del riesgo de recurrencia mediante la evaluación selectiva de trombofilias severas, el sexo y el carácter provocado o no del evento resulta fundamental para definir con precisión la duración óptima del tratamiento. Finalmente, la evidencia de seguridad aportada por el ensayo EINSTEIN-Jr consolida a los nuevos anticoagulantes orales como una estrategia adecuada –luego de al menos 5 días de tratamiento parenteral con heparina– para un manejo ambulatorio eficaz, seguro y humanizado del ictus venoso pediátrico.

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

Bibliografía

1. Madurga Revilla P, Ruiz del Olmo I, García Iñiguez JP. Accidente cerebrovascular no hemorrágico: trombosis de senos venosos cerebrales: diagnóstico, prevención y tratamiento. Protoc Diagn Ter Pediatr 2021;1:863-872.
2. deVeber G, Andrew M, Adams C y col. Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children. N Engl J Med 2001;345:417-423.
3. Heller C, Heinecke A, Junker R y col. Childhood Stroke Study Group. Cerebral venous thrombosis in children: A multifactorial origin. Circulation 2003;108:1362-1367.
4. Wasay M, Dai AI, Ansari M y col. Cerebral venous sinus thrombosis in children: A multicenter cohort from the United States. J Child Neurol 2008;23:26-31.
5. Dlamini N, Billinghurst L, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. Neurosurg Clin N Am 2010;21:511–527.
6. Narcy L, Durand S, Grimaud M y col. Cerebral sinovenous thrombosis associated with head/neck infection in children: Clues for improved management. Dev Med Child Neurol 2023;65:215-222.
7. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE y col. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. Brain 2005;128:477-489.
8. Bingol K, Ozdemir HK. An in-depth examination of variations in cerebral venous sinuses and the occurrence of sinovenous thrombosis. BMC Med Imaging 2026;26:246.
9. Ismail N, John C, Clarke R y col. A Study on the Distinctive Clinical Profile and Thrombophilia in Pediatric Cerebral Venous Sinus Thrombosis. J Pediatr Neurosci 2021;16:225-231.
10. Kenet G, Lütkhoff LK, Albisetti M y col. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation 2010;121:1838-1847.
11. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T y col. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. Lancet Neurol 2007;6:595–603.
12. Whitworth H, Clark HH, Hubbard RA, Witmer C, Leonard CE, Raffini L. High rate of recurrent venous thromboembolism in children and adolescents with unprovoked venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2023;21:47-56.
13. Monagle P, Azzam M, Bercovitz R, y col. American Society of Hematology/International Society on Thrombosis and Haemostasis 2024 updated guidelines for treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. Blood Adv 2025;9:2587-2636.
14. Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA y col. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). Blood Advances 2020;4:6250–6258.

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

El endotelio vascular: ¿protagonista o espectador? Dinámica de la matriz extracelular vascular y nuevas estrategias terapéuticas en nanomedicina.

The vascular endothelium: protagonist or spectator?. Nanomedicine. Dynamic of the vascular extracellular matrix in the design of new therapeutic strategies

Graciela C. Calabrese.

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Ciencias Biológicas, Cátedra de Biología Celular y Molecular; CABA; Argentina.

gcalabe@ffyb.uba.ar

SIMPOSIO ENDOTELIO: MUCHO MÁS QUE UN LADRILLO EN LA PARED

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
54-61, 2026

Palabras claves: Endotelio, Matriz extracelular, Nanomedicina.

Keywords: Endothelium, Extracellular matrix, Nanomedicine.

La matriz extracelular (MEC) es un componente esencial y dinámico del microambiente celular. Este entramado tridimensional exhibe una excelente comunicación funcional con las células que se encuentran embebidas en él, células responsables de su producción, organización y mantenimiento[1]. Desde el punto de vista estructural la MEC se dispone en dos formas: las finas membranas basales sobre las que se adhieren las células y la red intersticial, ambas formas difieren en su composición, arquitectura, localización y funciones[2].

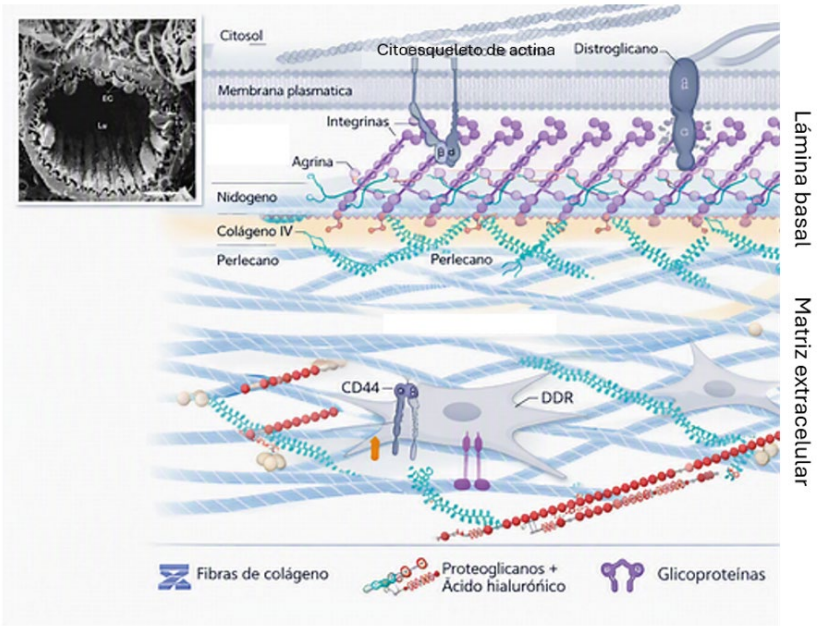
La MEC está compuesta por una rica diversidad de proteínas fibrosas; glicoproteínas adhesivas y proteoglicanos, estos componentes proveen de estímulos biofísicos y bioquímicos para la regulación de variados procesos celulares. La interacción selectiva de este entramado extracelular con factores de crecimiento, citoquinas y morfógenos posibilita la formación de gradientes de concentración que controlan la biodisponibilidad de éstos modulando así la proliferación, diferenciación, migración y sobrevida celular (Figura 1)[3].

Todos estos son procesos críticos para el adecuado desarrollo y homeostasis de los organismos multicelulares. Por lo tanto, la disrupción de la estructura de la MEC conlleva a alteraciones en la señalización asociada a diferentes procesos fisiopatológicos como la reparación tisular, la enfermedad cardiovascular, la fibrosis o el cáncer, entre otras[4].

El término matrisoma identifica a alrededor de 1000 proteínas, que engloba tanto a las proteínas componentes estructurales de la matriz, denominada "*matrisoma core*", como a las proteínas asociadas a la MEC. La complejidad y diversidad estructural de los componentes de la MEC queda de manifiesto en la composición de este *matrisoma core*, el cual incluye alrededor de 29 homo o hetero-trímeros de moléculas de colágeno, tres docenas de proteoglicanos y alrededor de 200 glicoproteínas adhesivas[5].

A esta complejidad estructural se le suma un alto grado de remodelación, cualitativa y cuantitativa de los componentes de la MEC, que depende del estado de las células que comparten ese microambiente.

Figura 1. Microscopía electrónica de barrido de un corte transversal de una arteriola: Células endoteliales (EC) y lumen (Lu). Esquema de los composición y disposición de los componentes de la Lámina basal y la matriz extracelular. Modificado a partir de Nabas A.[2].



La MEC no es un simple soporte arquitectónico inerte, muy por el contrario, es continuamente remodelada por las células residentes, luego de la degradación de sus componentes por fagocitosis, o por las proteasas secretadas por las propias células residentes o las células inflamatorias que la infiltran.

La matriz extracelular vascular

La MEC vascular está integrada por los dos compartimientos antes descriptos: la membrana basal y la matriz intersticial. La relación entre ambos compartimientos, su composición y arquitectura difieren según el tipo (vena, arteria, capilar) y el microambiente que rodea al vaso sanguíneo[6]. Por ejemplo, la pared de los grandes vasos presenta una MEC intersticial compuesta principalmente por fibras elásticas y colágeno tipo I, componentes críticos para el establecimiento y mantenimiento de la estabilidad mecánica del sistema vascular. Mientras que, la membrana basal constituye la pared vascular de los capilares. Esta fina lámina continua de 50-150 nm, sobre la cual se adhieren las células endoteliales y se embeben las células perivasculares, provee el soporte estructural y mecánico; y posibilita la distribución de oxígeno y nutrientes. El *matrisoma core* de la membrana basal de los capilares está integrado por el colágeno tipo IV, las lamininas 411 y 511, la proteína adhesiva nidógeno (o entactina) y el proteoglicano perlecano. Este microambiente capilar presenta proteínas asociadas como el colágeno de tipo XVIII, VI y VIII, la proteína adhesiva fibronectina; y es reservorio para factores de crecimiento y proteínas pertenecientes a la familia de las metaloproteinasas y sus inhibidores TIMPs, todos ellos responsables de regular la biología vascular[7].

Una manifestación clave de la injuria vascular es el remodelado de la MEC, el cual se inicia con una primera etapa aguda caracterizada por el depósito provisional de sus componentes, seguida por una fase crónica que posibilita el reemplazo de los componentes celulares y extracelulares dañados. Durante la etapa crónica se deposita colágeno tipo I, III, V y VI, fibronectina, osteopontina, y varios proteoglicanos como versicano, agrecano, y decorina. Ahora bien, si la injuria vascular se sostiene en el tiempo las señales de diferenciación y quiescencia provenientes del endotelio sano disminuyen, lo que induce la de-diferenciación de las fibras musculares lisas en la túnica media. La liberación del factor transformador beta (TGF-β), estimula al nuevo fenotipo proliferativo e invasor de esta estirpe celular, e induce la secreción de matrices profibróticas que amplifican el remodelado llegando a comprometer a la adventicia[8]. Analicemos algunos ejemplos, en la vasculitis o en

los transtornos genéticos con deficiencia en fibras de elastina, el depósito de colágeno se acompaña de fibronectina, ácido hialurónco , agrecano y proteoglicanos como el versicano y la decorina[9]. Mientras que en la diabetes o a lo largo del proceso de envejecimiento se produce el entrecruzamiento entre los componentes de la MEC vascular derivado de la presencia de las lisil-oxidasas y la glicosilación[10]. En resumen, el remodelado crónico de la MEC vascular desencadena una reducción de la capacidad funcional de los vasos.

Remodelado de la matriz extracelular vascular en la ateroesclerosis

La aterosclerosis constituye un proceso complejo en el que el remodelado de la MEC vascular, en un microambiente inflamatorio, desempeña un rol determinante. Particularmente, los proteoglicanos son considerados participes necesarios en el proceso aterogénico. Dos modelos conceptuales han sido propuestos para explicar los mecanismos iniciales de esta patología: la hipótesis de la respuesta a la retención, que identifica la interacción entre proteoglicanos y lipoproteínas como evento crítico en la aterogénesis, y la hipótesis de la inflamación crónica, que plantea que la unión de citoquinas y de factores de crecimiento a los proteoglicanos prolonga la permanencia de estas biomoléculas en el microambiente extracelular, modulando así dinámicamente su actividad biológica.

Los proteoglicanos son un subgrupo de glicoproteínas, adheridas a la superficie celular o secretadas, que contienen cadenas de glicosaminoglicanos (GAGs) unidas covalentemente. Los GAGs son polímeros lineales de disacáridos repetitivos, donde por lo general, uno de sus azúcares es ácido urónico o D-galactosamina y el otro es N-acetilglucosamina o N-acetil galactosamina. Dentro de los GAGs sulfatados podemos mencionar al condroitín sulfato (CS), dermatán sulfato (DS), heparan sulfato (HS), queratán sulfato (KS) y la heparina. Mientras que, el principal exponente de los GAGs no sulfatados es el ácido hialurónico (AH), el mayor componente de la MEC[11-12]. La longitud de las cadenas de los GAGs y su grado de sulfatación están directamente asociados a la interacción selectiva y la formación de gradientes extracelulares en el microambiente celular.

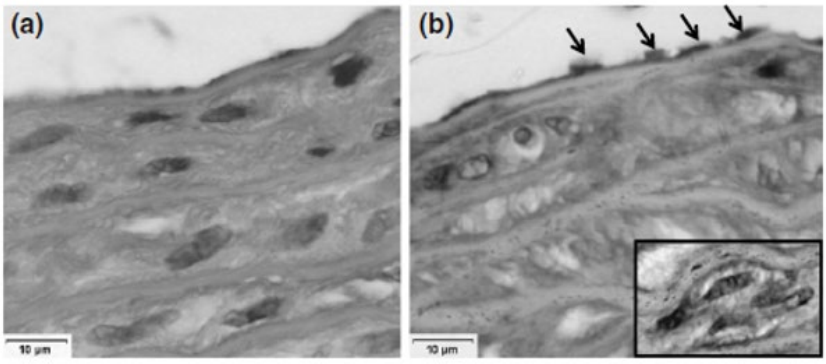
Nakashima y colaboradores estudiaron el remodelado temprano de la MEC, en el segmento medio de la arteria coronaria derecha, obtenidas a partir de autopsias correspondientes a sujetos muertos entre los 7 y los 49 años, con valores séricos de colesterol y triglicéridos normales[13]. Particularmente, describieron la presencia de depósitos de los pequeños proteoglicanos biglicano y decorina en zonas con engrosamiento difuso de la intima. En estas lesiones pre-ateroescleróticas las modificaciones estructurales de las cadenas de los GAGs, como la hiperelongación de CS, incrementan la afinidad de unión con lipoproteínas de baja densidad (LDL), favoreciendo así la retención lipídica y la formación de lesiones iniciales.

La hipercolesterolemia se reconoce como un factor de riesgo, ya que está asociada al engrosamiento de la íntima y la formación de placas ateromatosas. Sin embargo, estudios en modelos animales han evidenciado diferencias significativas: en ratas, la hipercolesterolemia aislada no induce aterogénesis debido a la ausencia de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Nuestro grupo de trabajo estudió el remodelado ateroprotectivo de la MEC en aortas obtenidas a partir de ratas sometidas a una dieta hipercolesterolémica[14].

El análisis histológico de las muestras obtenidas se muestra en la Figura 2, este evidenció cambios locales en la íntima de los animales sometidos a la dieta rica en colesterol: hiperplasia endotelial focal con algunos núcleos prominentes que sobresalían hacia la luz y pequeños cúmulos de células que evidenciaban un reordenamiento de la neoíntima. En estas aortas se registró una hiperplasia difusa en forma de una mayor densidad de núcleos de células musculares lisa en la túnica media sin cambios significativos en las fibras elásticas. Estas modificaciones histológicas se acompañan de una disminución en la expresión de los proteoglicanos decorina y biglicano. Es importante remarcar que el análisis de la composición de los GAGs reveló el incremento en la relación CS/DS, a expensas de un aumento en las cadenas de CS más que a una disminución en las cadenas de DS.

El DS podría desempeñar así un papel protector en la pared arterial. Se ha demostrado que las cadenas de DS incrementan de manera significativa la tasa de inhibición de la Trombina mediada por el Cofactor II de heparina, confiriendo al tejido propiedades antiaterogénicas. Ello resulta relevante dado que la Trombina se considera un factor clave en la aterogénesis, al modular procesos de coagulación,

Figura 2. Análisis Histológico de las aortas de rata: Secciones de 8-10 µm de las aortas teñidas con hematoxilina-eosina: (A) animales control y (B) animales que recibieron la dieta rica en colesterol. Las flechas señalan un área con abundantes células endoteliales. El recuadro señala un engrosamiento focal en la neo-intima con un mayor número de núcleos.



quimioatracción celular y proliferación[15-16].

Aunque la aterosclerosis ocurre dentro de la pared vascular, no se han reportado tratamientos farmacológicos que actúen directamente sobre la pared del vaso sanguíneo y de esta manera sea capaz de prevenir el proceso ateroesclerótico. A partir de las modificaciones ateroprotectiva reportadas en el modelo animal, el DS se proyecta como un potencial objetivo primario para el desarrollo de agentes antiaterogénicos eficaces.

La nanomedicina

La nanotecnología es un campo de estudio comúnmente conocido como la manipulación de materiales de nivel nanométrico, con aplicación en distintas el áreas, permitiendo utilizar todos los conocimientos teóricos de la "nanociencia" en la obtención, medición y control de sistemas en la nanoescala[17].

Así como los avances de la nanotecnología han moldeado áreas como la computación, la ingeniería y la microscopía, grandes avances han sido también obtenidos en el campo de la biomedicina. No solamente puede pensarse en la aplicación de la nano escala en la obtención de diferentes estrategias de diagnóstico de enfermedades, sino también en la obtención de nuevas terapias que permitan una optimización del efecto de los fármacos y una reducción en la toxicidad que estas ejercen sobre el organismo.

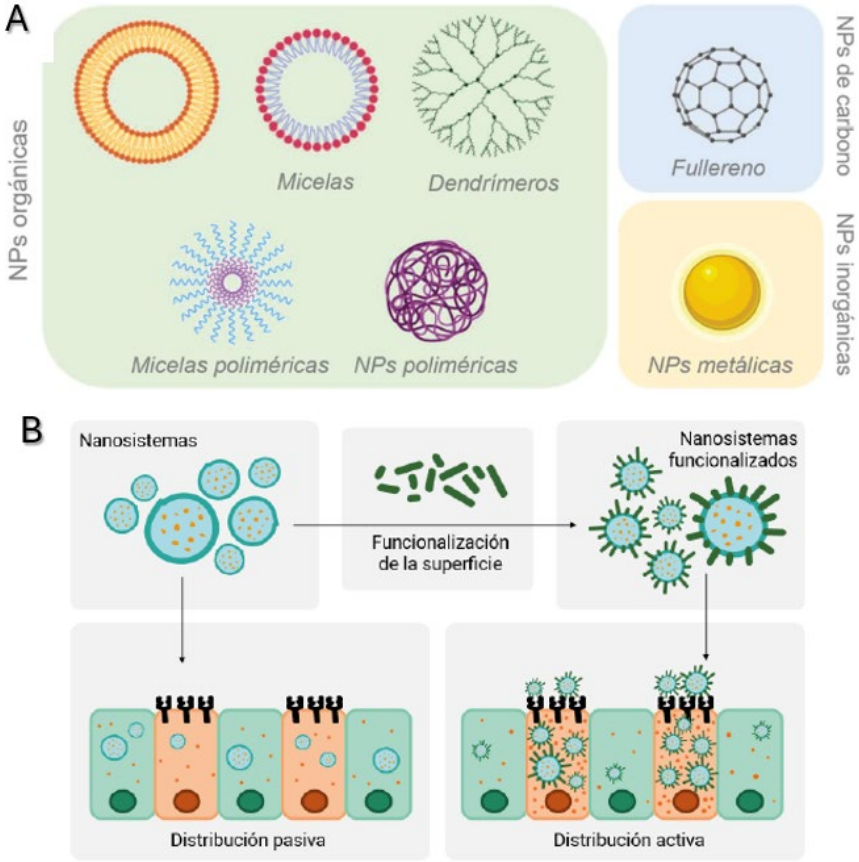
En general, los fármacos se fijan, adsorben o encapsulan en matrices formadas por una amplia gama de nanomateriales, lo que da lugar a un nanosistema o nanopartícula. Debido a las dimensiones nanométricas de estos sistemas, las propiedades intrínsecas de los nanomateriales usados y la elevada relación superficie/volumen, la encapsulación de compuestos en nanopartículas influye favorablemente en las propiedades farmacológicas, e incluso pueden surgir nuevas propiedades de la unidad fármaco/biomaterial. Además, los nanosistemas pueden mejorar la biodisponibilidad de compuestos con baja solubilidad acuosa, y favorecer la acumulación selectiva de sus cargas en tumores. De esta forma, promueven la acumulación preferencial, aumentando su eficacia y reduciendo la toxicidad sistémica[18].

Las propiedades fisicoquímicas de los nanosistemas son determinantes en la actividad biológica que éstos ejercerán sobre el organismo, y las ventajas que tendrán sobre otras estrategias terapéuticas. Según su composición química, las nanopartículas pueden clasificarse en 3 grandes áreas: orgánicas, inorgánicas y basadas en carbono (Figura 3)[19].

Todas son capaces de distribuir su carga mediante distribución pasiva "passive drug" targeting": el transporte y liberación de la carga farmacológica depende de las propiedades intrínsecas del sistema, como tamaño, carga superficial, forma y rigidez, y las características del tejido blanco, como la permeabilidad aumentada de los vasos sanguíneos tumorales[20]. Sin embargo, basarse únicamente en este fenómeno de distribución es limitar la potencialidad de estos nanosistemas. Por eso, las nanopartículas pueden ser funcionalizadas, es decir, modificadas en su superficie, para favorecer la denominada distribución activa "active drug targeting", y de esta manera conseguir el direccionamiento selectivo de éstas a un tejido o tipo celular específico por sobre los demás.

Para poner en contexto el actual desarrollo de la na-

Figura 3. (A) Áreas de las nanopartículas. (B) Distribución y funcionalización de nanosistemas (B).



notecnología aplicada a la medicina es preciso hacer referencia a algunos números. El mercado global de la nanomedicina estimó una inversión de 150 mil millones de dólares en el año 2022 y se proyecta que supere los 400 mil millones hacia 2032. Dentro de este mercado, la oncología clínica lideró con el 32,4% de participación y se proyecta un crecimiento sostenido en los próximos años. Entre 2002 y 2021 se registraron más de 486 ensayos clínicos en la Food and Drug Administration (FDA), Organismo regulatorio de Estados Unidos, de los cuales aproximadamente el 70% corresponden a aplicaciones oncológicas. Entre 2016 y 2021, el 44% de los ensayos clínicos se enfocaban en liposomas, seguidos por nanopartículas proteicas (26%)[21].

Surge entonces la pregunta, ¿puede el DS ser distribuido selectivamente a través de una plataforma nanotecnológica?

Nanopartículas de Dermatán Sulfato y Quitosano

Nuestro grupo de trabajo ha descripto la obtención y caracterización de nanopartículas formuladas con DS y Quitosano (QT), a través de gelificación ionotrópica, un método sencillo, reproducible y escalable[22]. El QT es un polisacárido natural muy abundante, que se obtiene de la desacetilación parcial de la quitina, presente en el exoesqueleto de crustáceos, artrópodos y en las paredes celulares de hongos y levaduras. Es un polielectrolito de gran relevancia en nanomedicina por ser biocompatible, biodegradable, antimicrobiano y mucoadhesivo, lo que lo vuelve de interés para el desarrollo de estrategias de nanodistribución[23]. Por su parte, el DS está presente en tejidos como la piel, los vasos sanguíneos y los pulmones. Como ya fue descripto anteriormente, cumple un rol importante en la modulación estructural de la MEC, así como en la regeneración tisular[24].

El DS se complejó con QT para formar partículas submicrométricas (446 nm ± 38) físicamente estables, denominadas complejos polielectrolíticos. El DS, obtenido mediante depolimerización por radicales peróxidos a partir de un DS bovino parental de ~60 kDa, es un biomaterial con un peso molecular de ~5 kDa; este GAG conserva las secuencias sulfatadas (2-O-sulfatación de las unidades de ácido idurónico y/o posiciones 4 o 6 de la N-acetilglucosamina) que

son esenciales para la interacción DS–cofactor II de Heparina. Tal como hemos reportado previamente, 10 μg/mL DS inducen la entrada de las células endoteliales en la fase S del ciclo celular, aumentan la actividad de la metaloproteinasa-2 (MMP2) y podrían modular la migración celular de las células endoteliales mediante mecanismos independientes de la regulación autocrina de TNF-α[16]. Las propiedades de las nanopartículas de DS-QT dependen significativamente de las condiciones de preparación, tales como las relaciones de carga (relación policatión QT/polianión DS), la fuerza iónica y el pH. La formación de los complejos polielectrolíticosde DS-QT se aseguró seleccionando un pH de 3,5, en el cual los grupos amina del QT (pKa ~6) se encontraban protonados y los grupos carboxílicos del DS (pKa ~1,8) disponibles como carboxilatos cargados negativamente. Más allá de las fuertes interacciones electrostáticas entre ambos componentes, no pueden descartarse enlaces inter-macromoleculares adicionales, tales como puentes de hidrógeno, interacciones de Van der Waals, dipolo-dipolo e interacciones hidrofóbicas. Esta nueva nanoformulación no es citotóxica *in vitro*, y tienen interacción con endotelio murino, pero no con macrófagos. Esta interacción, potencialmente tejido-específica, permitiría la distribución selectiva de moléculas cargadas en el entramado de los complejos polielectrolíticos. Sin embargo, los estudios de resonancia magnética nuclear determinaron que la proporción relativa de DS/QT en la nanoformulación es de 1/9, lo que dificulta su potencial aplicación en la ateroprotección. No obstante, la unión e internalización selectiva del nanomaterial con el endotelio lo proyectan como una nueva plataforma de distribución de fármacos.

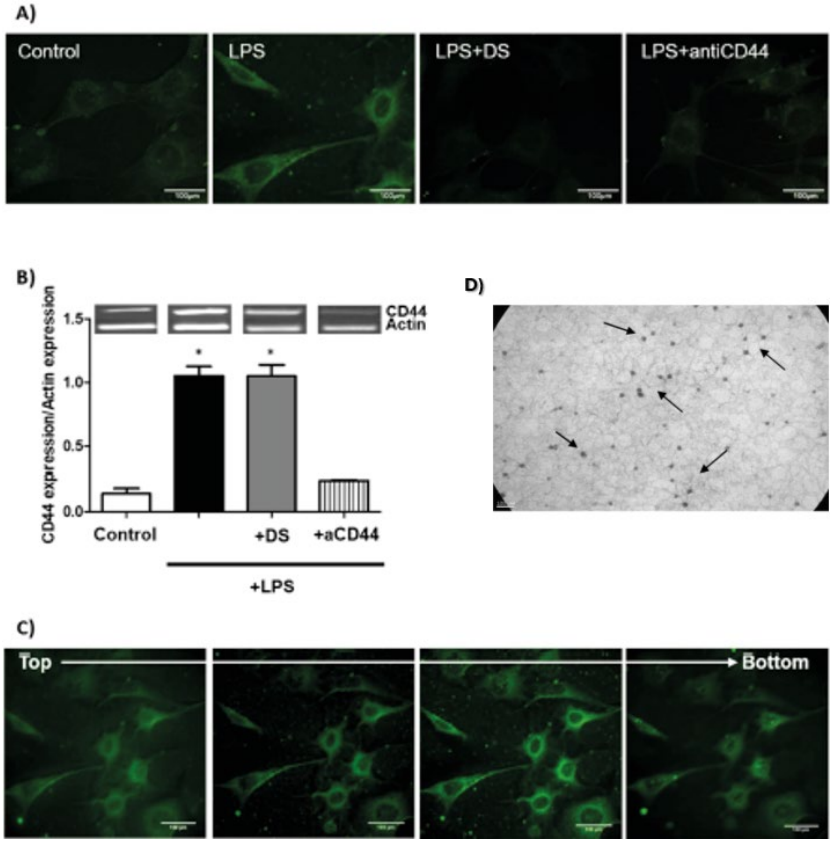
Por lo que, en una siguiente etapa, se encapsuló el tripéptido antiinflamatorio Ile-Arg-Trp (IRW) en los complejos polielectrolíticos DS/QT. Esta nueva nanoformulación es capaz de distinguir entre el endotelio vascular humano quiescente y el endotelio injuriado, distribuyendo su carga farmacológica únicamente a este último y evitando la activación de vías de señalización proinflamatorias[25]. El fenómeno de transporte selectivo se debe a la interacción del DS con el receptor CD44 presente en el endotelio activado. Resulta relevante destacar dos puntos críticos en este estudio: nuevamente, el nanomaterial reconoce selectivamente la isoforma humana y murina del receptor CD44 que se encuentra en células endoteliales, no así la isoforma expresada por macrófagos. Además, esta interacción selectiva nanomaterial-receptor depende del DS constituyente del nanosistema, por lo que no requiere funcionalización posterior (Figura 4).

La interacción DS-CD44 en endotelio constituyó el fundamento para la fase actual del estudio de los complejos polielectrolíticos. Considerando que el receptor se encuentra sobre-expresado en cáncer colorrectal, y la progresión de esta patología se relaciona con la inflamación de las células de ese epitelio, los complejos polielectrolíticos de DS/QT cargados con IRW fueron empleados como medio de distribución selectiva del tripéptido antiinflamatorio para sensibilizar a las células tumorales al 5-fluorouracilo, tratamiento de primera línea en esta neoplasia[26].

En resumen, el estudio de la dinámica de la matriz extracelular posibilitó el diseño y formulación de complejos polielectrolíticos de DS y QT cargados con el tripéptido antiinflamatorio derivado del huevo IRW. Las nanopartículas se obtuvieron mediante un proceso de complejación polielectrolítica simple y reproducible, dando lugar a nanopartículas cargadas con IRW de tamaño controlado. La incorporación de IRW resultó esencial para generar complejos físicamente estables con una única población monodispersa. De manera destacable, la nanoformulación es reconocida e internalizada selectivamente por células endoteliales a través del receptor CD44. Además, no se requiere funcionalización superficial para la liberación intracelular de IRW, ya que la presencia de DS asegura la distribución del tripéptido antiinflamatorio hacia sitios patológicos de inflamación en el endotelio. Se demostró la capacidad de los complejos para inhibir la translocación nuclear de NFκB, asociada a la transcripción de genes inflamatorios. En conjunto, este sistema de liberación nanoestructurado, simple, escalable, reproducible y versátil constituye una plataforma altamente adaptable para la carga de compuestos activos y su distribución selectiva hacia el endotelio.

Agradecimientos: La autora agradece a la Bioquímica Ariadna M. Birocco por su colaboración en la redacción del manuscrito. El trabajo fue financiado por la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad de Buenos Aires y por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la república Argentina.

Figura 4. Interacción e internalización de las DS/QT nanopartículas. Células de endotelio murino (línea H5V) fueron tratadas con lipopolisacárido bacteriano (LPS) antes de la incubación con DS o anticuerpo anti receptor CD44 (antiCD44); finalmente se adicionaron nanopartículas marcadas con el fluorocromo FITC, durante 2 horas y posteriormente fueron fijadas. (A) Imágenes fluorescentes representativas: control; LPS; LPS+ DS o LPS+ antiCD44. Barra 100 μm. (B)Análisis de la expresión de RNA mensajero por RT-PCR semicuantitativa. Los niveles de CD44 fueron normalizados con β-actina. Los datos fueron analizados por la prueba de ANOVA y Bonferroni *p<0.01. (C) Imágenes representativas de microscopía confocal de fluorescencia. Las imágenes fueron obtenidas a intervalos de 0,6 μm desde la superficie (top) hasta la base (bottom) de las células. (D) Microscopía electrónica de transmisión las flechas indican las nanopartículas cargadas con IRW (8% P/v). Magnificación 85.000×. Barra =100 nm.



Declaración de conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de la Universidad de Buenos Aires por concepto de actividades educativas.

Bibliografía

1. Molecular. 2025, p 926-942. Editorial Panamericana. 9na Edición. Buenos Aires. Argentina
2. Nabas A. Mechanisms of Assembly and Remodeling of the Extracellular Matrix. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024; 25(11): 865–885.
3. Rais A, Husain A, Hasan G, Hassan I. A review on regulation of cell cycle by extracellular matrix. Int. J. Biol. Macromol. 2023; 232, 123426.
4. Karamanosa N, Theocharisa A, Neillb T, Iozzo R. Matrix modeling and remodeling: a biological interplay regulating tissue homeostasis and diseases. Matrix Biol. 2019; 75-76: 1–11.
5. Sorushanova A, Delgado L, Wu Z y col. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. Adv. Mater. 2019; 31, 1801651: 1-39.
6. Calabrese G, Gazzaniga S, Oberkersch R, Wainstok R. Decorin and biglycan expression: its relation with en-

dothelial heterogeneity. Histol Histopathol (2011) 26: 481-490.

7. Marchanda M, Monnota C, Mullera L, Germaina S. Extracellular matrix scaffolding in angiogenesis and capillary homeostasis. Semin Cell Dev Biol. 2019; 89:147-156.
8. Lin P, Davis G. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(9):1599-1616.
9. Mecham R, Gibson M. The microfibril-associated glycoproteins (MAGPs) and the microfibrillar niche. Matrix Biol. 2015; 47:13–33.
10. Lampi M, Reinhart-King C. Targeting extracellular matrix stiffness to attenuate disease: from molecular mechanisms to clinical trials. Sci Transl Med. 2018; 10(422):eaao0475.
11. Nguyen M, Panitch A. Proteoglycans and proteoglycan mimetics for tissue engineering. Am J Physiol Cell Physiol. 2022 ;322(4):754–761.
12. Iozzo R, Schaefer L. Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans. Matrix Biol. 2015; 42: 11–55.
13. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. Cardiovasc Res. 2008; 79:14–23.
14. Oberkersch R, Maccari F, Bravo A, Volpi N, Gazzaniga S, Calabrese G. Atheroprotective remodelling of vascular dermatan sulphate proteoglycans in response to hypercholesterolaemia in a rat model. Int. J. Exp. Path. 2014, 95, 181–190.
15. Tollefsen D.M.Vascular dermatan sulfate and heparin cofactor II. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2010; 93, 351–372.
16. Rasente R.Y., Egitto P. & Calabrese G.C. Low molecular mass dermatan sulfate modulates endothelial cells proliferation and migration. Carbohydr. Res. 2012; 356, 233–237.
17. Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. Molecules 2020; 25(1):112.
18. Giri, P. M, Banerjee, A, & Layek, B. A Recent Review on Cancer Nanomedicine. Cancers. 2023;15(8).
19. Joudeh N, Linke D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. J Nanobiotechnology.2022; 20(1):262.
20. Sebak, A, El-Shenawy, B, El-Safy, S, El-Shazly, M. From Passive Targeting to Personalized Nanomedicine: Multidimensional insights on Nanoparticles' interaction with the Tumor Microenvironment. Curr. Pharm. Biotech. 2021; 22(11): 1444–1465.
21. Namiot, E, Sokolov, A, Chubarev, V, Tarasov, ., Schiöth, H. Nanoparticles in Clinical Trials: Analysis of Clinical Trials, FDA Approvals and Use for COVID-19 Vaccines. Int.J. Mol. Sci.2023; 24(1), 787.
22. Rasente, R, Imperiale, J, Lázaro-Martínez J y col. Dermatan sulfate/chitosan polyelectrolyte complex with potential application in the treatment and diagnosis of vascular disease. Carbohydr. Polym. 2016;144, 362–370.
23. Del Prado-Audelo, M, Caballero-Florán, I, Sharifi-Rad, J y col. Chitosan-decorated nanoparticles for drug delivery. JDDST. 2020; 59, 101896.
24. Chen, C., Zhang, X., Zhang, W. y col. Dermatan Sulfate: Structure, Biosynthesis, and Biological Roles. Biomol. 2025; 15(8), 1158.
25. Blachman, A., Funez, F., Birocco, A y col. Targeted anti-inflammatory peptide delivery in injured endothelial cells using dermatan sulfate/chitosan nanomaterials. Carbohydr. Polym. 2020; 230, 115610.
26. Blachman, A, Birocco, A, Curcio y col. Dermatan Sulfate/Chitosan Nanoparticles Loaded with an Anti-Inflammatory Peptide Increase the Response of Human Colorectal Cancer Cells to 5-Fluorouracil. Macromol. Biosci. 2023; 23(11), 2300193.

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

La placenta: un órgano olvidado, su trascendencia en la regulación de la hemostasia

The placenta: a forgotten organ, and its significance in the regulation of hemostasis

Claudia Erica Casali.

Servicio de Hematología del Hospital Alemán. Sector Hematología del embarazo. CABA; Argentina.

claudiacasali06@gmail.com

SIMPOSIO: EL ENDOTELIO. MUCHO MÁS QUE UN LADRILLO EN LA PARED

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 62-73, 2026

Palabras claves: placenta, hemostasia, embarazo.

Keywords: placenta, hemostasis, pregnancy.

Introducción

La placenta es un órgano complejo y multifuncional. Su estructura es de tipo hemocorial, lo que significa que el sincitiotrofoblasto (SCT) fetal está en contacto directo con la sangre materna en el espacio intervelloso (EIV). En esta interfaz el sistema hemostático placentario mantiene un estricto equilibrio entre los factores anticoagulantes y procoagulantes derivados del propio (SCT) y el endotelio placentario. El desequilibrio de estos mecanismos fisiológicos conduce a patologías gestacionales graves.

A pesar de su papel crítico en la reproducción humana y de los continuos hallazgos sobre sus funciones biológicas, la placenta sigue siendo uno de los órganos menos comprendidos y estudiados. Por ello, para analizar en profundidad la regulación de sus mecanismos hemostáticos, es indispensable comprender antes las etapas clave de su desarrollo y placentación.

Desarrollo de la Placenta humana (Fig 1)

El desarrollo de la placenta humana, es un proceso complejo y dinámico que
comienza con la implantación del blastocisto y culmina con la formación de un órgano hemocorial especializado para el intercambio materno-fetal[1].

El proceso de placentación se puede resumir en las siguientes etapas:

1-Implantación y período pre velloso. La implantación comienza aproximadamente 6 a 7 días después de la fertilización cuando el trofoectodermo (TE) se adhiere al endometrio.

El (TE) forma el sincitiotrofoblasto (SCT) que invadirá el endometrio, que en esta etapa de invasión se denomina decidua. En la etapa lacunar: las lagunas dentro del SCT se fusionan y dividen en trabéculas que son las precursoras del espacio intervelloso (EIV)[2].

2-Formación de las vellosidades coriónicas. Luego

de la formación de las vellosidades primarias y secundarias, entre los días 18 a 20 terciarias con los primeros capilares fetales.

3-Diferenciación del trofoblasto extravelloso (TEV). El TEV continúa migrando a través de la decidua hacia las arterias espiraladas (AE) maternas que deben remodelarse para que se produzca la correcta invasión trofoblástica[2].

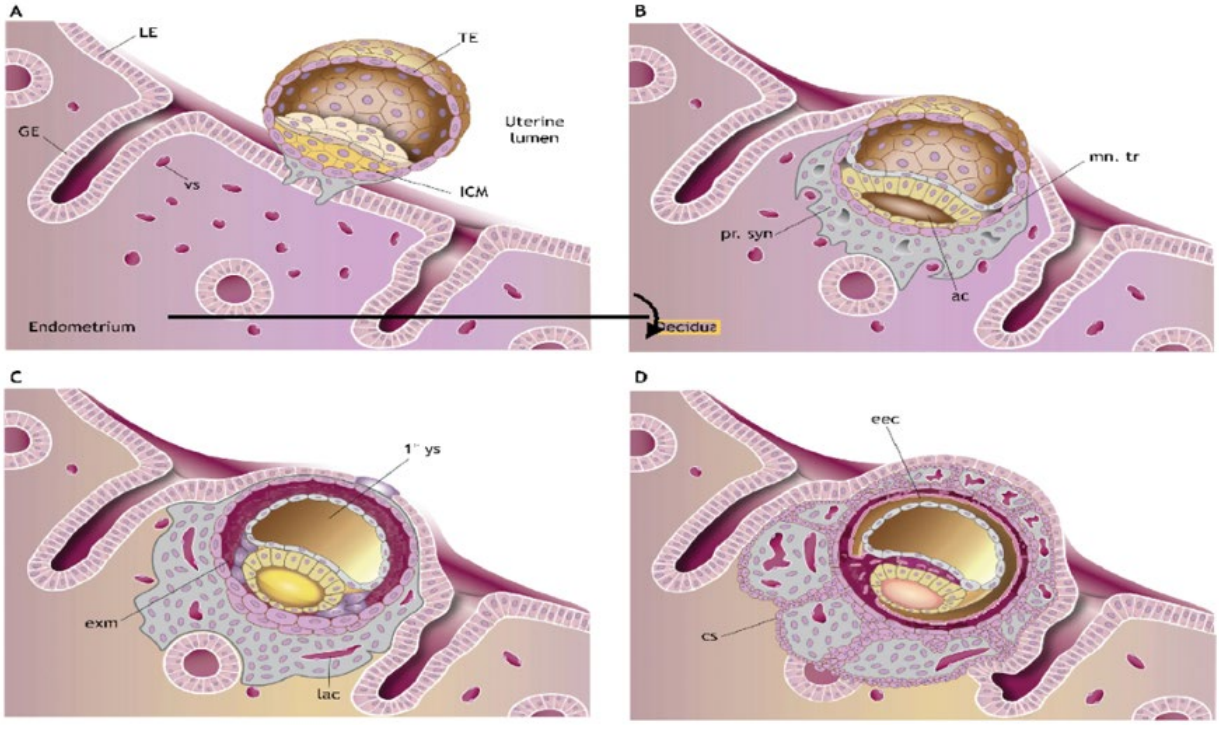
4-Remodelamiento de las AE y tapón trofoblástico: Durante el primer trimestre las células del TEV forman tapones en las AE maternas para restringir la entrada de las células sanguíneas de la madre al EIV. Estos tapones mantienen un ambiente de baja tensión de oxígeno que es esencial para proteger al embrión. De esta manera, las AE se transforman en vasos de gran calibre y de baja resistencia para mantener un flujo constante en la sangre materna. Entre las semanas 10 y 12 el tapón trofoblástico se desintegra y se establece plenamente la circulación hemocorial[2-3].

El rol de las plaquetas en la placentación

Las plaquetas son reguladores biológicos activos, que guían desde etapas muy tempranas el desarrollo placentario, desempeñando funciones hemostáticas y no hemostáticas que incluyen:

- **La placentación y el remodelado de las AE:** Son las primeras células en tomar contacto con el EIV, alrededor de las semanas 5 a 7 de gestación. Al quedar atrapadas por el trofoblasto endovascular, se activan y liberan factores de crecimiento (EGF, VEGF, PDGF) y citoquinas para estimular la migración del trofoblasto y su diferenciación hacia un fenotipo endovascular que será el encargado de remodelar a las AE[2,4].
- **El mantenimiento estructural y hemodinámico:** Las plaquetas, contribuyen en formar el fibrinoide que se adhiere a la superficie de las vellosidades, de esta manera mantiene la estructura de éstas y ayuda a regular la dinámica circulatoria en el EIV[2].
- **La modulación y tolerancia inmunitaria:** Actúan como reguladores locales de la liberación de mediadores como TGF-B y vesículas extracelulares. Estas señales ayudan a reclutar células inmunes deciduales para promover la tolerancia materno-fetal[4].
- **Regulación endocrina:** La beta gonadotrofina coriónica humana (Beta hCG), es vital para mantener el embarazo y promover la invasión del trofoblasto, su disminución temprana causada por activación plaquetaria se asocia con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia (PE). Es un ejemplo clave de cómo las plaquetas pueden actuar como amigas o enemigas de la fun-

Figura 1. Desarrollo de la placenta humana. [3]



ción endocrina de la placenta cuando se activan de forma prematura o excesiva[4-5].

- **Control de la invasión placentaria:**

Las plaquetas inducen la expresión de LAIR 2 en el trofoblasto. Estas moléculas actúan como mecanismos de control y no sólo facilitan la invasión placentaria sino también que evitan que las plaquetas se activen en exceso manteniendo el equilibrio hemostático en la interfaz feto-materna[6].

Remodelamiento de la AE (Fig 3)

Este es un paso vital en donde las plaquetas cumplen un rol fundamental. Este proceso se lleva a cabo en varias etapas:

1. Etapa pre-trofoblástica: Antes de que lleguen las células fetales, las células NK uterinas y los macrofágos inician la desorganización de la capa muscular de las AE[7,8].
2. Invasión intersticial: El TEV migra a través de la decidua hacia el área perivascular, ayuda a destruir la túnica media y la reemplaza con material fibrinoide[8].
3. Invasión endovascular: Las células del trofoblasto entran en la luz de las AE, reemplazan temporalmente el endotelio materno y eliminan las células musculares restantes[7].

El resultado es un vaso que aumenta de diámetro de 5 a 10 veces y pierde su capacidad de contraerse. Fig 2.

Las plaquetas, son las primeras células en atravesar los tapones de trofoblasto en las AE. Al quedar atrapadas en el trofoblasto, se activan y liberan citoquinas como CCL5 (RANTES), que atraen más células desde el trofoblasto hacia el interior de las AE para facilitar su infiltración[8].

Los factores de crecimiento liberados por las plaquetas como EGF, VEGF, y PDGF, inducen un cambio en el trofoblasto[5].

Este proceso vital se denomina **Mimetismo vascular**. Para poder invadir los vasos maternos, el trofoblasto abandona el fenotipo epitelial y adopta el fenotipo endotelial, mediante un cambio de moléculas de expresión. A través del mimetismo vascular las células fetales adquieren las propiedades de las células maternas y de este modo pueden llevar a cabo el remodelamiento de las AE[4].

Falla en el remodelamiento de las AE

Cuando el remodelamiento de la AE falla, estas no logran transformarse en vasos de gran calibre y baja resistencia, permanecen estrechos y reactivos a sustancias vasoactivas. Esto desencadena una serie de consecuencias patológicas con alteraciones hemodinámicas: El flujo de la sangre hacia la placenta se vuelve pulsátil y con alta presión en lugar de ser constante y suave. Se genera isquemia y estrés oxidativo en las vellosidades coriales. En consecuencia, el trofoblasto no logra cambiar su fenotipo de epitelial a endotelial (mimetismo vascular). La diferencia entre los dos tipos de trofoblasto radica en las moléculas de adhesión que se expresan para que el trofoblasto de tipo endotelial pueda invadir a las AE maternas[7,9].

Interacción entre plaquetas y factores derivados de la placenta (Tabla 1)

La placenta sintetiza y libera una serie de factores pro y anticoagulantes que regulan

la activación de las plaquetas maternas, con el objetivo de mantener la hemostasia local.

Figura 2. El contacto inicial de las plaquetas con el trofoblasto fetal[4]

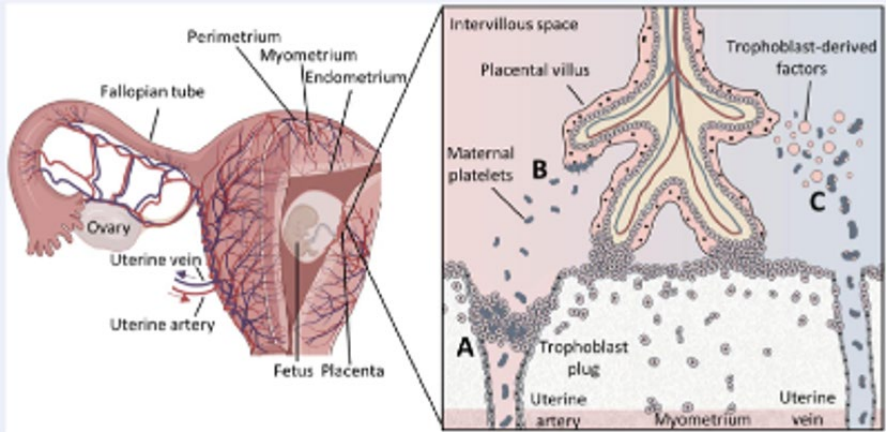


Figura 3. Pasos en el remodelamiento de las AE[7].

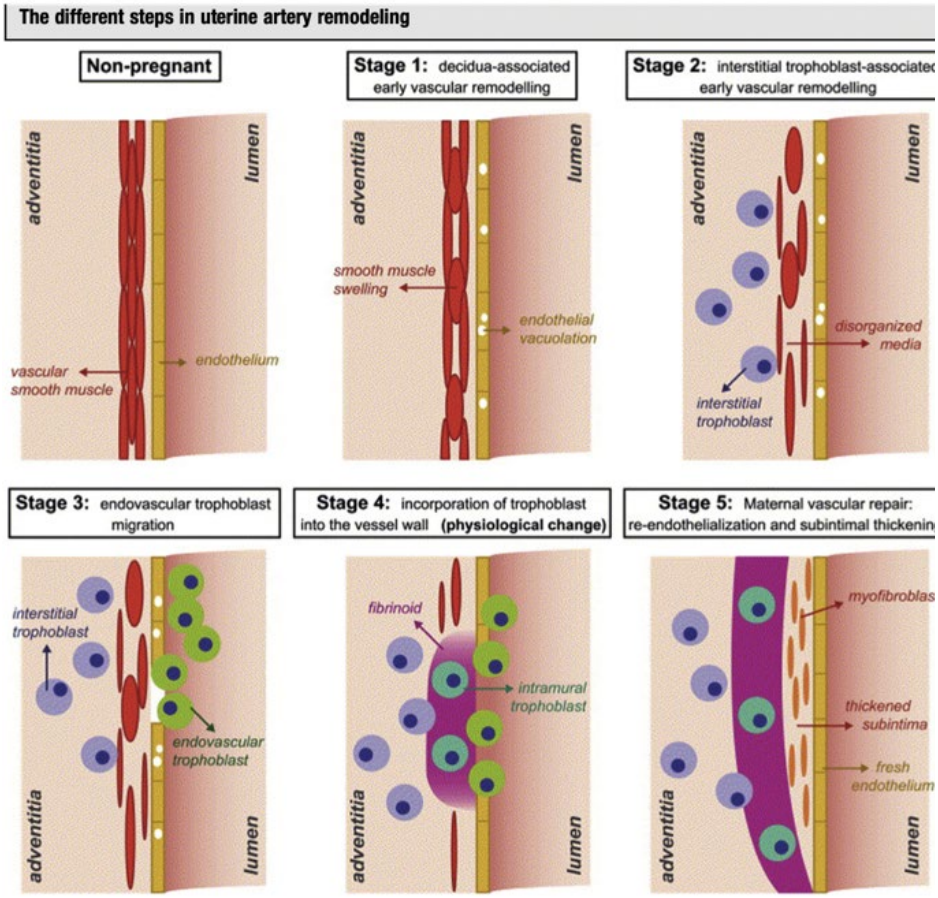


Tabla 1. Factores pro y anticoagulantes derivados de la placenta y su interacción con las plaquetas[4]

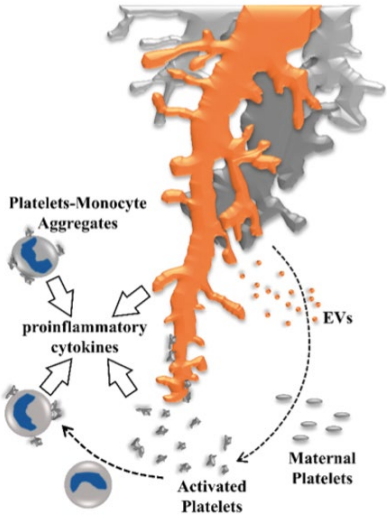
Placental factor	Primary placental source	Interaction with platelets
Procoagulant factors		
TF	Decidual fibrin deposits; uterine epithelium; mesenchyme of the placenta (Boer *et al.*, 2007; Ayala-Ramírez *et al.*, 2021) (Figure 3)	Indirect platelet activation via activation of FX and thrombin generation (Zelaya *et al.*, 2018)
Fibrin	Perivillous fibrinoid (Kaufmann *et al.*, 1996)	Binding to platelet glycoprotein VI (GPVI) receptor (Alshehri *et al.*, 2015)
PAI-1 and -2	STB, EVT (Ye *et al.*, 2017)	Stabilizes fibrin by inhibition of the fibrinolytic system, supporting platelet adhesion (Hvas and Larsen, 2023)
vWF	Placental endothelium, STB (Parra-Cordero *et al.*, 2011)	Promotes platelet adhesion via binding to platelet receptors glycoprotein (GP) Ib-IX-V and αIIbβ3 integrin (Bryckaert *et al.*, 2015)
Anticoagulant factors		
NO	STB, placental endothelium (Conrad *et al.*, 1993; Krause *et al.*, 2011)	Inhibits platelet activation via increasing cGMP and a subsequent reduction of cytosolic calcium (Freedman *et al.*, 1997)
Ectonucleotidases	STB (Forstner *et al.*, 2023)	Degradation of ATP/ADP and reduction of ADP-mediated platelet stimulation (Chaurasia *et al.*, 2020)
TM	Placental endothelium, STB (Stortoni *et al.*, 2010; Turner *et al.*, 2016)	Converts thrombin into an anticoagulant; inhibitor of thrombin-mediated platelet activation (Brummel-Ziedins and Mann, 2018)
EPCR	Placental endothelium, STB (Faioni *et al.*, 2015; Andres *et al.*, 2022)	Facilitates activation of protein C by the thrombin-TM complex and limits thrombin generation (Castillo *et al.*, 2020)
TFPI-1	STB, vascular endothelium, EVT (Edstrom *et al.*, 2000)	Indirect inhibition of platelet activation via inhibition of TF and FVIIa by binding to FXa (Edstrom *et al.*, 2000)
TFPI-2	Highly expressed in STB (Lanir *et al.*, 2003)	Indirect inhibition of platelet activation via strong inhibitor of FXa (Lanir *et al.*, 2003)

Interacciones procoagulantes: La placenta expresa factores que promueven la adhesión y activación plaquetaria en situación de injuria.
El factor tisular **(FT)**, se localiza en el mesénquima de las vellosidades placentarias y al activarse , genera trombina, la cual es el más potente activador plaquetario.
El **Factor Von Willebrand (vWF)** se sintetiza en el endotelio de la placenta y en el SCT. Promueve la adhesión plaquetaria unido a receptores específicos en las plaquetas. Los niveles elevados en sangre materna son marcadores de daño endotelial e insuficiencia placentaria.
Fibrina: Está presente en el fibrinoide perivelloso. Se une directamente al receptor GP VI para activar las plaquetas.
PAI-1 y PAI-2: Se sintetizan principalmente en el SCT y en el TEV, donde regulan la invasión trofoblástica. La estabilización de fibrinógeno proporciona una superficie para la adhesión y agregación plaquetaria[2,4].
Interacciones anticoagulantes: Trombomodulina (TM) y EPCR (Receptor endotelial de la proteína C). Estos receptores se encuentran en la superficie del SCT y en el endotelio de la placenta. La TM atrapa a la trombina y la convierte desde un potente activador plaquetario a una señal anticoagulante que activa la proteína C, la cual degrada los factores de coagulación Va y VIIIa, limitando la formación de nueva trombina[10].
Ectonucleotidasa (CD39 y CD73). El SCT utiliza estas enzimas para degradar ADP que es un potente estimulador de la agregación plaquetaria.
Óxido Nítrico. Es producido por el endotelio y el SCT, inhibe la activación plaquetaria al aumentar los niveles de cGMP intracelular.
Inhibidores de la vía del FT (TFPI-1 Y TFPI-2): El TFP-2 predomina en el SCT e inhibe directamente a las plaquetas.
Glicoproteínas específicas del embarazo (PSGs): El SCT libera PSGs que se unen a las plaquetas para inhibir la interacción entre plaquetas y fibrinógeno[4].

Las plaquetas son amigas o enemigas de la placenta (Fig 5)
El rol de las plaquetas sobre la placenta es dual y depende estrictamente de su activación.
Son protectoras de la placenta cuando su activación se mantiene controlada.
Cuando el equilibrio hemostático se pierde y las plaquetas se activan en exceso, producen un estado inflamatorio estéril que daña el endotelio.
Inflamación estéril: Es un mecanismo clave en el desarrollo de patologías como la PE. El estrés en el SCT libera vesículas extracelulares al torrente sanguíneo materno. Estas vesículas son procoagulantes y proinflamatorias, provocan una activación exagerada de las plaquetas maternas al pasar por el EIV. De esta manera, las plaquetas activadas liberan ATP. El ATP activa un complejo proteico llamado **inflamasoma NLRP3** dentro de las células del trofoblasto. Esta activación induce la liberación de citoquinas proinflamatorias y factores antiangiogénicos (como el **sFlt1**) que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica en la madre y daño endotelial. El estrés en la placenta se convierte así en una enfermedad vascular sistémica[10-12].
Los factores liberados desde las plaquetas pueden frenar la síntesis y secreción de la hormona Beta hCG, la cual es vital para mantener el embarazo en el primer trimestre y evitar el rechazo inmune[2]. Una activación descontrolada conduce a una formación excesiva de trombos y depósitos de fibrina que obstruyen la circulación provocando insuficiencia placentaria[11].
En resumen las plaquetas son reguladores activos, cuya desregulación transforma un proceso fisiológico necesario en una patología grave[11,12].

Depósitos masivos de Fibrina
El depósito masivo de fibrina (DMF) ocurre cuando se rompe el equilibrio entre la coagulación y la fibrinolisis transformando un proceso de reparación normal en una barrera patológica. Este proceso ocurre por:
Daño al SCT que expone la matriz subendotelial a la sangre materna y provoca que las plaquetas y la coagulación se activen sobre las vellosidades depositando fibrina para sellar el defecto. Las plaquetas quedan atrapadas dentro de estas mallas de fibrina, lo que contribuye a la disminución del recuento plaquetario materno conforme avanza la gestación. Se producen alteraciones hemodinámicas por estasis de la sangre materna que provoca que las plaquetas se sigan agregando en la superficie de las vellosidades. La agregación plaquetaria produce a su vez, formación de fibrina que secundariamente daña el

Figura 5. La activación de las plaquetas maternas[11]

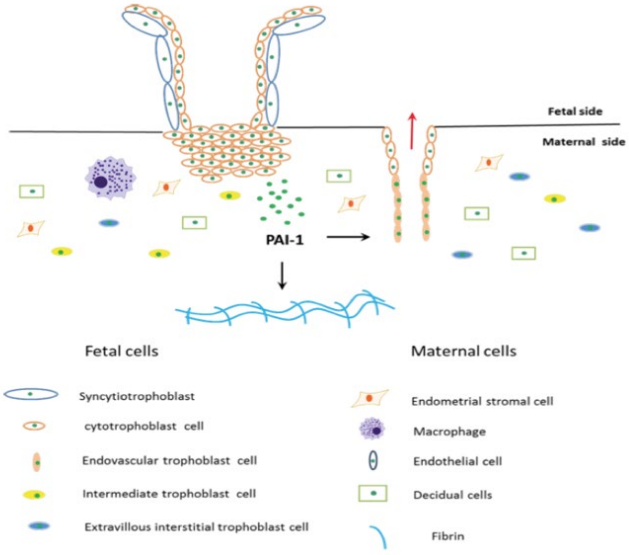


tejido subyacente[4,11].
El material fibrinoide en pequeños depósitos ayuda a moldear la placenta, mientras que los DMF actúan como una barrera física que reduce drásticamente el intercambio materno-fetal que caracteriza la insuficiencia placentaria de patologías como PE y RCIU[11,13].

Rol de la fibrinolisis en la placenta (Fig 6)
En la placentación la fibrinolisis actúa como un sistema de control dual que regula tanto la invasión a los tejidos maternos, como la circulación placentaria.
El sistema fibrinolítico participa en el remodelamiento de las AE, actuando como un regulador crítico de la invasión trofoblástica y de la reestructuración de la pared vascular.
Durante la placentación, los activadores uPA y sus inhibidores principalmente PAI-1 limitan la profundidad de la invasión trofoblástica para evitar complicaciones como el acretismo placentario. Las células que expresan PAI-1 están involucradas en la sustitución de la pared de las arterias.
El depósito y el aclaramiento continúo de fibrinoide tipo fibrina es un proceso que ayuda a dar forma a las vellosidades y al EIV. El fibrinoide actúa como un sustituto en sitios donde el SCT está dañado manteniendo la integridad de la barrera[2,11]. Por el contrario, la degradación excesiva de fibrina genera productos de degradación (PDF) que pueden inducir la muerte del trofoblasto[10].
Si el sistema fibrinolítico se desequilibra y los inhibidores fisiológicos aumentan en exceso, se produce el DMF. La falta de expresión de los inhibidores se asocia entonces con una invasión trofoblástica descontrolada característica de los embarazos ectópicos y las molas[2,14].
Los niveles de PA-1 Y de PAI-2 se encuentran alterados en diversas patologías gestacionales. En **PE** y en **RCIU** hay un aumento significativo de PAI-1 tanto en el plasma materno, como en la placenta y los valores se correlacionan con la severidad de la enfermedad. El PAI-1 se concentra en las áreas de infarto placentario y en los nudos sincitiales. El ratio **PAI-1/PAI -2** aumenta específicamente en casos de PE de inicio temprano (24 a 32 semanas). Es un indicador de la gravedad de la enfermedad y el grado de proteinuria porque refleja el desequilibrio entre el estrés sistémico y la salud de la placenta. En un embarazo normal, el PAI-2 (de origen placentario) aumenta progresivamente, dado que es un marcador de cantidad y calidad del tejido placentario. Un ratio PAI-1/PAI-2 elevado debido a PAI-2 bajo, confirma la existencia de insuficiencia placentaria grave y RCIU[14].
En la pérdida recurrente de embarazos, los niveles plasmáticos de PAI-1 están aumentados[14].
En el lecho placentario de embarazos ectópicos y molares se ha detectado la ausencia de PAI-1 en las células deciduales, lo que explica la invasión trofoblástica descontrolada[15].
En el síndrome HELLP se observa un aumento de los niveles de PAI-1 . La hipofibrinolisis impide la degradación de la fibrina y favorece el DMF. El aumento del PAI-1 contribuye a la microangiopatía[16].

Rol del sistema de la coagulación en la placenta
El sistema de la coagulación actúa en la placenta de

Figura 6. Rol del PAI durante la invasión del trofoblasto[14].



manera única, debido a que las células del trofoblasto fetal y no del endotelio materno, son las que revisten el espacio vascular en contacto con la sangre materna.

El rol del factor tisular (FT)

La expresión constitutiva del FT es una de las mayores paradojas biológicas de la placenta, ya que rompe con la regla básica del sistema vascular adulto. En un vaso sanguíneo normal el FT está "escondido", no se expresa en contacto directo con la sangre, sin embargo, el trofoblasto lo expresa de forma constante. Esto crea un entorno hemostático protector alrededor de la invasión del blastocisto. El FT al estar expuesto, genera pequeñas cantidades de trombina que activan los receptores PAR1 en el propio trofoblasto. Esto estimula la proliferación y el desarrollo de la placenta a medida que entra en contacto con la sangre materna[17].

Importancia para la supervivencia: No existen enfermedades genéticas con deficiencia total de FT en humanos por lo que probablemente esta situación sea incompatible con la vida. En ratones la deficiencia severa de FT provoca hemorragias gestacionales masivas y muerte embrionaria[4,18].

Rol no hemostático: el FT actúa como una señal biológica para la angiogénesis y el mantenimiento de la integridad vascular en la interfase feto-materna. Es indispensable para la formación del saco vitelino.

En condiciones como la PE, se observa un aumento de FT en la placenta[18].

Regulación anticoagulante (mimetismo endotelial) o mimetismo vasculógenetico

El trofoblasto mediante el proceso de mimetismo endotelial, comienza a adoptar funciones vasculares como la secreción de trombomodulina, EPCR y óxido nítrico, lo que confiere a la superficie placentaria funciones anticoagulantes[7,18,19].

Un sello distintivo de la PE es la falta de mimetismo endotelial, donde el trofoblasto no logra alcanzar un fenotipo vascular adecuado lo cual resulta en un mal remodelamiento de las AE[7,18].

Anexina V: La anexina V se une a los fosfolípidos aniónicos en las membranas citoplasmáticas del SCT. Al cubrir a los fosfolípidos (FL) evita que los factores de la coagulación se unan a ellos.

En el SAF el escudo de anexina se reduce significativamente. La pérdida de anexina deja expuestos a los FL, esto acelera la coagulación, provoca infartos placentarios junto con la pérdida recurrente de embarazos y RCIU[18].

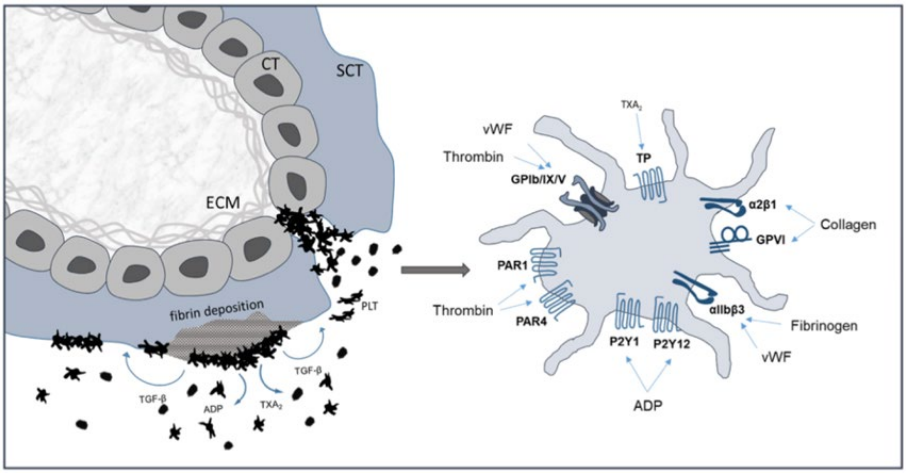
El rol de la trombomodulina, el EPCR, los receptores PAR y la PC. (Fig 7)

La TM y el EPCR son esenciales para evitar que el FT cause activación masiva de
trombina que detendría el desarrollo del embrión.

La TM se localiza en la superficie del sincitiotrofoblasto (SCT) y redirige a la trombina para activar a la PC (PCa)[10].

El sistema TM/EPCR permite que la trombina envíe

Figura 7. Activación plaquetaria en la Interfaz materno-fetal[2]



señales de crecimiento a través de los receptores PAR1 favoreciendo la proliferación de las células del trofoblasto. Sin este control la trombina activaría receptores dañinos como PAR-4.

La activación controlada de los receptores PAR1 promueve la invasión y proliferación celular, mientras que la sobreactivación de PAR2 y de PAR4 pueden detener el crecimiento.

El PAR-1 es el receptor de la trombina más potente. En un embarazo normal promueve la invasión del trofoblasto, su migración y diferenciación. La excesiva activación promueve la secreción del factor tirosina quinasa tipo 1 forma soluble (sFlt-1).

El rol clave del PAR-2 es regular la capacidad invasiva del trofoblasto hacia la decidua. Se localiza en el TEV y en el SCT y es el receptor de FT/VIIa /Xa.

El PAR 3 colabora con el PAR1-1 en las señales de invasión. PAR 4 está presente en las plaqueta y requiere de niveles muy altos de trombina para activarse[10,20].

En los casos de pérdidas recurrentes de embarazo se ha observado una expresión disminuida de TM en la placenta.

Variantes específicas del polimorfismo del gen del EPCR están estadisticamente relacionados con mayor riesgo de abortos recurrentes idiopaticos[10].

El sistema hemostático fetal

El feto desarrolla su sistema de coagulación de forma independiente y no paralela, a través de procesos de transcripción y traducción específicos. Las plaquetas, el factor de Von Willebrand (VWF), el factor VIII y el fibrinógeno se expresan y maduran temprano. Alcanzan rangos normales y funcionales hacia la semana 15 de gestación. Los factores dependientes de la vitamina K II, VII, IX ,X, Proteína C y S, los factores de contacto, XII y precalicreína, tienen un desarrollo tardío. En la mitad de la gestación alcanzan el 10 a 20% de los niveles de los adultos.

Vitamina K: Los niveles del feto son una décima parte de los niveles maternos.

El sistema hemostático fetal tiene una capacidad disminuida para generar y regular la trombina, lo cual resulta en un equilibrio delicado en condiciones como sepsis o hipoxia.

Las plaquetas se detectan en el plasma fetal en la semana 11 de gestación y alcanzan el rango normal en la semana 15[19].

Patologías con falla del sistema hemostático placentario

(Fig 8 y 10)

El desequilibrio del sistema hemostático placentario, da lugar a los actualmente denominados **Síndromes Placentarios**. Son patologías que comparten una base biológica y molecular común pero tienen diferentes manifestaciones clínicas. Se originan por una falla de la función del trofoblasto que no logra una invasión suficiente de las AE, o un estrés del SCT. Esto genera un desequilibrio entre factores pro y antiangiogénicos. Finalmente, la placenta bajo estrés provoca una respuesta inflamatoria sistémica que daña el endotelio materno. Bajo este síndrome se agrupan:

- PE y síndrome HELLP
- RCIU
- Desprendimiento prematuro de placenta (AP).

Figura 8. Las dos etapas en los síndromes placentarios. Modelo PE. [24]

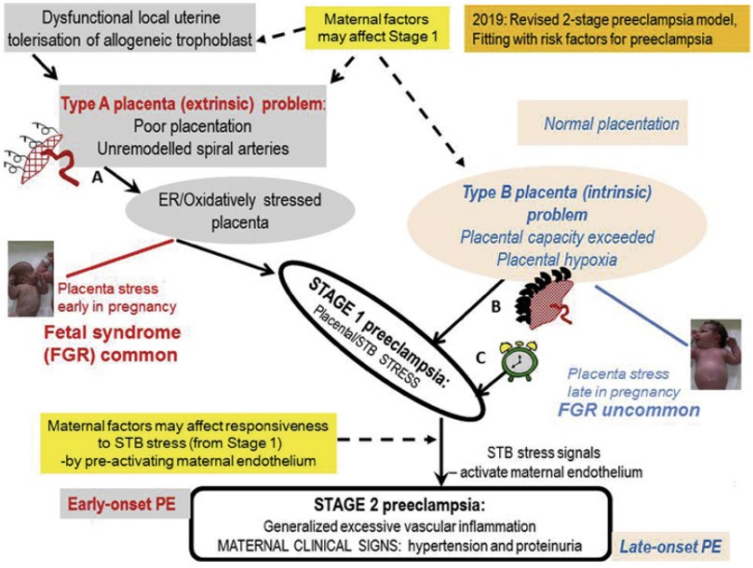


Figura 9. Estado protrombótico asociado a PE.[26]

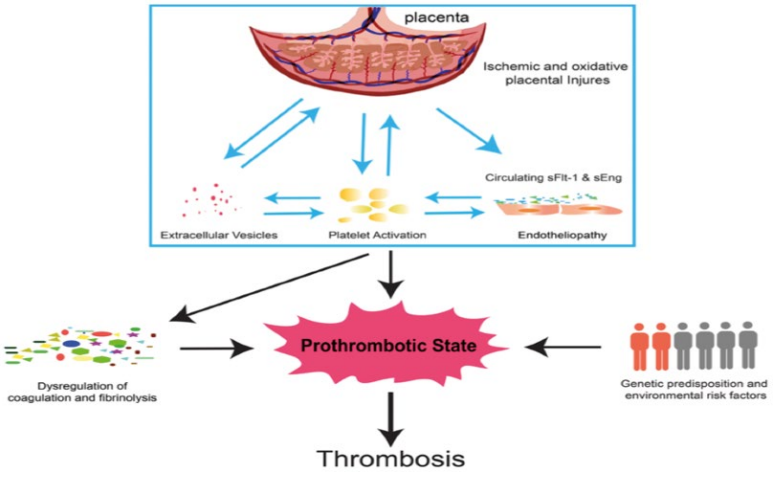
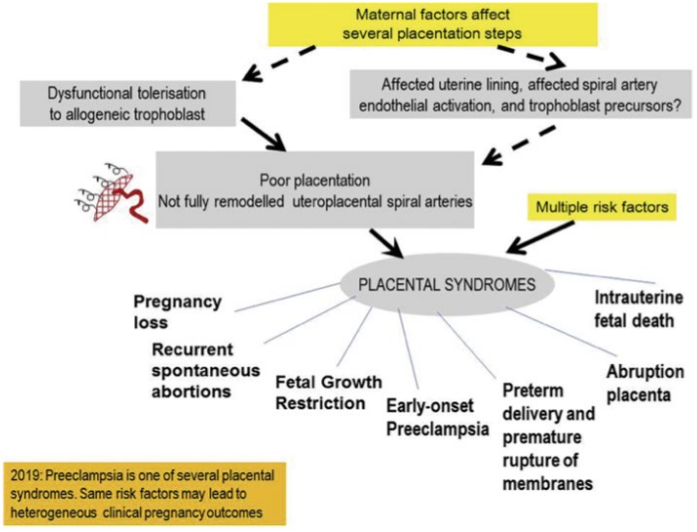


Figura 10. Síndromes placentarios. [24]



- Pérdidas de embarazo (aborto y muerte fetal)
- Parto pretérmino (PP) y ruptura prematura de membranas. (RPM)[16,21].

Los síndromes placentarios ocurren en dos etapas:

Etapa pre-clínica o placentaria: Ocurre durante la primera mitad del embarazo, entre las semanas 8 y 18. En este período se lleva a cabo el proceso de remodelamiento de las AE[22,23].

Etapa clínica o materna: La Placenta libera factores proinflamatorios y antiangiogénicos como **sFlt-1** y microvesículas hacia la sangre materna provocando una respuesta inflamatoria sistémica y disfunción endotelial. Es en esta etapa donde se produce el desequilibrio angiogénico[16,24].

El desequilibrio angiogénico

En los síndromes placentarios, el SCT estresado produce menos factor de crecimiento placentario (PIGF) y más proteína **sFlt-1**. La Proteína **sFlt-1** circula en sangre materna, se une a los factores pro angiogénicos PIGF y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e impide que lleguen a sus receptores. Al neutralizar los receptores, **sFlt**, desencadena la disfunción endotelial Aunque el SCT estresado es la fuente principal de la proteína **sFlt-1** los agregados de plaquetas y monocitos en sangre materna también sintetizan la proteína de novo[16,23,24].

Rol de la hemostasia y la trombo-inflamación en los síndromes placentarios (Fig 9)

El desequilibrio hemostático es una característica compartida en los síndromes placentarios.

La placenta utiliza el eje TM-EPCR para generar PCa. La falla de este eje es una causa primaria de muerte embrionaria y de AP en modelos animales[10,17]. Cuando el trofoblasto sufre isquemia, libera FT y vesículas extracelulares que activan a las plaquetas maternas , las cuales liberan ATP y activan el inflamasoma NLRP3 dentro del trofoblasto, agravando el daño placentario esto dispara una respuesta inflamatoria estéril que daña el tejido y libera factores antiangiogénicos como **sFlt-1** a la circulación materna[11,22,25].

La anexina V actúa como una barrera física que impide que los factores de coagulación se unan a las membranas del trofoblasto. Su reducción expone a la placenta a trombosis[18].

El desequilibrio hemostático tiene consecuencias físicas directas en la placenta. El aumento del PAI-1 incrementa los depósitos de fibrina. Los DMF provocan infartos placentarios. El exceso de trombina activa los receptores PAR-2 y PAR-4 que envían señales que detienen el crecimiento celular y provocan la muerte del trofoblasto[10,13,14].

Fig 9 Estado protrombótico asociado a PE[26].

La aspirina a dosis bajas (75-150 mg/día) es la principal estrategia preventiva. Debe iniciarse antes de la semana 16 de gestación. Su función es la de inhibir la agregación plaquetaria y la síntesis de tromboxano A2. De esta manera, mejora la función de la placenta, mitigando el desequilibrio entre factores pro-angiogénicos y antiangiogénicos, lo cual favorece la implantación del trofoblasto y el desarrollo de la circulación materna.

Biomarcadores del síndrome placentario

Ratio sFlt-1/PIGF: Es la herramienta clínica más utilizada.

Otros son: Las microvesículas del SCT son como biopsias líquidas que permiten evaluar en sangre materna la salud de la placenta.

Diagnóstico histopatológico

Las biopsias placentarias revelan lesiones características del estrés celular.

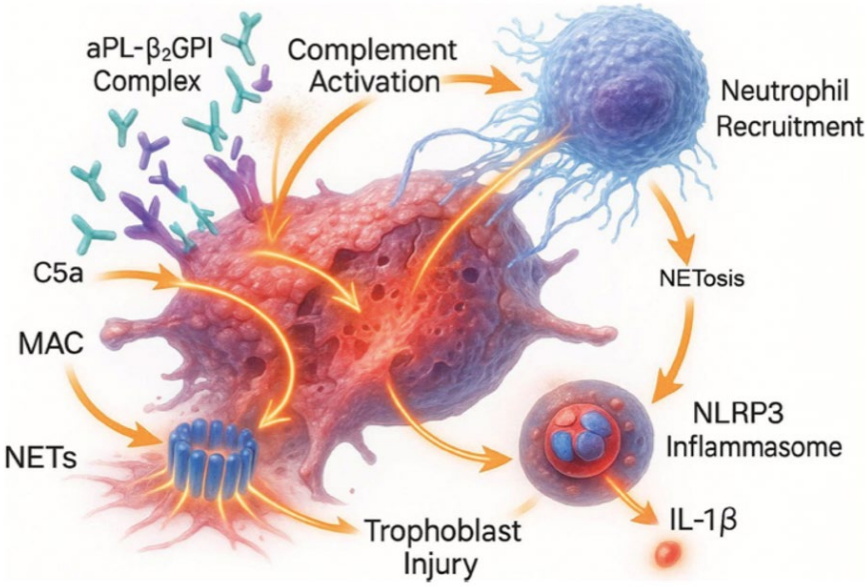
Síndrome Antifosfolipídico obstétrico (SAFO) (Fig 11)

El SAFO. genera una inflamación estéril en la interfaz materno-fetal. Los estudios histopatológicos revelan que predominan la inflamación, el daño trofoblástico y la remodelación deficiente de la AE. La patogenia se inicia cuando los anticuerpos antifosfolípidicos (aPL) se unen a la BGP1 en la superficie del trofoblasto. Esto activa TLR4/NF-kB, que traduce la señal autoinmune como una respuesta inflamatoria que dispara el sistema de complemento, la NETosis y el inflamasoma NLRP3[27]. En consecuencia, se produce disfunción del trofoblasto. En el SAFO el desequilibrio antiangiogénico ocurre muy temprano. Hay evidencias de que este mecanismo patológico se produce en el período peri-implantación. El trofoblasto expuesto a los (aPL) adquiere un perfil secretor de **sFLt-1** y esto provoca disminución de PIGF durante el primer trimestre.

Estos biomarcadores pueden detectarse temprano en el suero materno y son predictores de PE o de RCIU. La disfunción endotelial amplifica la lesión. El 30%

de los pacientes no responden al tratamiento estándar, (heparina/ AAS), porque no logran neutralizar por completo la respuesta inflamatoria, el enfoque actual de tratamiento se centra en terapias dirigidas al endotelio y a restaurar el equilibrio angiogénico. En el futuro se propone migrar hacia terapias inmunomoduladoras locales[28].

Figura 11. Tormenta inflamatoria en SAFO. [27]



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

Bibliografía

1. Khorami-Sarvestani S, Vanaki N, Shojaeian S, Zarnani K, Stensballe A, Jeddi-Tehrani M, et al. Placenta: an old organ with new functions. Front Immunol. 2024; 15:1-23.
2. Forstner D, Guettler J, Gauster M. Changes in Maternal Platelet Physiology during Gestation and Their Interaction with Trophoblasts. Int J Mol Sci. 2021;22.1-18.
3. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. Development. 2019;146,1-14.
4. Forstner D, Gauster M, Huppertz B, Lyssy F. The journey of maternal platelets through the utero-placental circulation: routes, interactions, and physiological implications. Mol Hum Reprod. 2026;32,1-12.
5. Forstner D, Maninger S, Nonn O, Guettler J, Moser G, Leitinger G, et al. Platelet-derived factors impair placental chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis. J Mol Med (Berl). 2020;98: 193–207.
6. Lyssy F, Forstner D, Guettler J, Kupper N, Ujčič K, Neuper L, et al. Maternal platelet-derived factors induce trophoblastic LAIR2 expression to promote trophoblast invasion and inhibit platelet activation at the fetal-maternal interface. J Thromb Haemost. 2025;23: 2010–2024.
7. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosis: their roles in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2022;226: S895–S906.
8. Sato Y, Fujiwara H, Konishi I. Role of platelets in placentation. Med Mol Morphol. 2010;43: 129–133.
9. Ristovska EC, Genadieva-Dimitrova M, Todorovska B, Milivojevic V, Rankovic I, Samardziski I, et al. The Role of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Pregnancy-Related Pathological Conditions: A Review. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2023;44: 113–137.
10. IsermannB,SoodR,PawlinskiR,ZoggM,KallowayS,DegenJL,etal.The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. Nat Med.

2003;9: 331–337.

11. MoserG, GuettlerJ,ForstnerD,GausterM.MaternalPlatelets—FriendorFoe of the Human Placenta? Int J Mol Sci. 2019;20,2-15.
12. GurumurthyG,ErezO,ThachilJ.Plateletsinpregnancy-protectoror adversary? Thromb Res. 2026; 260:1-10.
13. ChenQ,LiD,ZhengY,LiX,WangL,LiW,etal.TheMaternal-FetalInterface Fibrin Deposition and Expression of FGL2 in the Placenta of Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. Int J Gynecol Pathol. 2025;44: 436–444.
14. YeY,VattaiA,ZhangX,ZhuJ,ThalerCJ,MahnerS,etal. RoleofPlasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. Int J Mol Sci. 2017;18: 2-17.
15. FloridonC,NielsenO,HølundB,SweepF,SundeL,ThomsenSG,etal.Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies. Placenta. 2000;21: 754–762.
16. Kosińska-KaczyńskaK.PlacentalSyndromes-ANew-ParadigminPerinatology.Int J Environ Res Public Health. 2022; 19:1-14.
17. SoodR, KallowayS,MastAE,HillardCJ,WeilerH.Fetomaternalcrosstalkinthe placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells. Blood. 2006;107: 3173–3180.
18. LanirN, AharonA,BrennerB.Procoagulantandanticoagulantmechanismsin human placenta. Semin Thromb Hemost. 2003;29: 175–184.
19. WarrenBB,MoyerGC,Manco-JohnsonMJ.HemostasisinthePregnantWoman, the Placenta, the Fetus, and the Newborn Infant. Semin Thromb Hemost. 2023;49: 319–329.
20. BódisJ, PappS, VermesI, SulyokE, TamásP ,FarkasB, et al."Platelet-associated regulatory system (PARS)" with particular reference to female reproduction. J Ovarian Res. 2014;7: 55.
21. SkeithL,BlondonM,NíÁinleF.UnderstandingandPreventing Placenta-Mediated Pregnancy Complications. Hamostaseologie. 2020;40: 356–363.
22. GardinerC, VatishM.Impactofhaemostaticmechanismsonpathophysiology of preeclampsia. Thromb Res. 2017;151 Suppl 1: S48–S52.
23. RedmanCWG, StaffAC,RobertsJM.Syncytiotrophoblaststressinpreeclampsia: the convergence point for multiple pathways. Am J Obstet Gynecol. 2022;226: S907–S927.
24. StaffAC.Thetwo-stage placental modelo of preeclampsia: Anupdate.JReprod Immunol. 2019;134-135: 1–10.
25. GuettlerJ, ForstnerD,GausterM.Maternalplateletsatthefirsttrimester maternal-placental interface - Small players with great impact on placenta development. Placenta. 2022;125: 61–67.
26. HanC, ChenY-Y,DongJ-F.Prothromboticstateassociatedwithpreeclampsia. Curr Opin Hematol. 2021;28: 323–330.
27. YanR, WeiY,ChenL,ZhuS,DongX.TheSelf-amplifying-InflammatoryCascade in Obstetric Antiphospholipid Syndrome: From Pathophysiology to Placenta-centric Immunotherapeutic Targets. Clin Rev Allergy Immunol. 2026; 69:1-12.
28. MartirosyanA, KriegovaE,ManukyanG.Angiogenicimbalanceandendothelial dysfunction in the placenta in antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev. 2026; 25:1-14.

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

Estatinas más allá del efecto hipolipemiante

Statins beyond lipid lowering

Soledad Molnar.

Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina

soledadmolnar@curf.ucc.edu.ar

SIMPOSIO. ENDOTELIO: MUCHO MÁS QUE UN LADRILLO EN LA PARED

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de
Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
74-79, 2026

Palabras claves: estatinas,
placenta,
síndrome antifosfolípido.

Keywords: statins,
placenta,
antiphospholipid syndrome.

Introducción

Desde su introducción en la práctica clínica a finales de la década de 1980, las estatinas se han consolidado como el tratamiento farmacológico de primera línea para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Su eficacia en la reducción del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y en la disminución de eventos cardiovasculares mayores ha sido ampliamente demostrada, convirtiéndolas en uno de los grupos farmacológicos con mayor impacto sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Las estatinas actúan mediante la inhibición competitiva de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima limitante de la vía del mevalonato responsable de la síntesis de colesterol. Sin embargo, presentan otros efectos como mejoría de la función endotelial, acción antinflamatoria, acción antitrombótica y modulación de la angiogénesis, conocidos como efectos pleiotrópicos, que han despertado un creciente interés durante las últimas dos décadas[1].

El reconocimiento de estas propiedades impulsó el estudio de las estatinas en escenarios clínicos distintos de la aterosclerosis, incluyendo la prevención y el tratamiento de la insuficiencia uteroplacentaria, particularmente la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), y el síndrome antifosfolípido (SAF).

Efectos pleiotrópicos de las estatinas

Entre los efectos pleiotrópicos más destacados de las estatinas[1,2] tenemos los siguientes:

- Protección del endotelio: Las estatinas mejoran la salud endotelial al aumentar la producción de óxido nítrico (NO) a través del incremento de la enzima eNOS (óxido nítrico sintetasa). Esto favorece la relajación vascular y mejora el flujo sanguíneo. A su vez, reducen la endotelina-1 (ET-1), un potente vasoconstrictor, y promueven la movilización de células progenitoras endoteliales para la reparación de los tejidos.
- Capacidad antiinflamatoria e jnmunomoduladora: reducen significativamente marcadores de inflamación como la proteína C reactiva ultrasensible(hs-CRP). Además, inhiben la activación y adhesión de las células T al endotelio, lo que disminuye la liberación de citoquinas pro-inflamatorias (como TNF-α e IL-6) y aumenta las anti-inflamatorias (IL-4 e IL-10).

- Reducción del estrés oxidativo: las estatinas activan la vía de la hemo oxigenasa-1 (HO-1), la cual tiene propiedades antioxidantes y vasoprotectoras directas. Este mecanismo ayuda a neutralizar los radicales libres y reduce la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que dañan las células placentarias y maternas.
- Efectos antitrombóticos y estabilización de placa aterosclerótica: ayudan a prevenir la formación de coágulos al inhibir la adhesión plaquetaria y reducir la expresión del factor tisular. También disminuyen niveles de tromboxano A2 (TXA2), mediador de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción.
- Restauración del balance angiogénico: específicamente en la placenta, las estatinas promueven la liberación de factores proangiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PlGF) , y suprimen los factores antiangiogénicos como el receptor soluble del factor de crecimiento endotelial vascular tipo 1 (sFlt-1) mejorando así la formación y función de los vasos sanguíneos placentarios.

Todos estos mecanismos contribuyen a restaurar la función endotelial, reducir la inflamación y el estrés oxidativo, así como mejorar la activación de la coagulación y favorecer un equilibrio angiogénico más fisiológico (Figura 1).

Uso de estatinas en la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino

La preeclampsia y la RCIU constituyen dos de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal a nivel mundial. Aunque representan entidades clínicas diferentes, ambas comparten mecanismos fisiopatológicos relacionados con una placentación anómala, insuficiencia uteroplacentaria, disfunción endotelial, inflamación sistémica y un marcado desequilibrio angiogénico. En este contexto, la liberación excesiva de factores antiangiogénicos, particularmente el sFlt-1 y la sEng, junto con la disminución de factores proangiogénicos como el PlGF, favorece la disfunción endotelial materna, la vasoconstricción y la hipoperfusión placentaria,

Figura 1. Efectos pleiotrópicos de las estatinas.

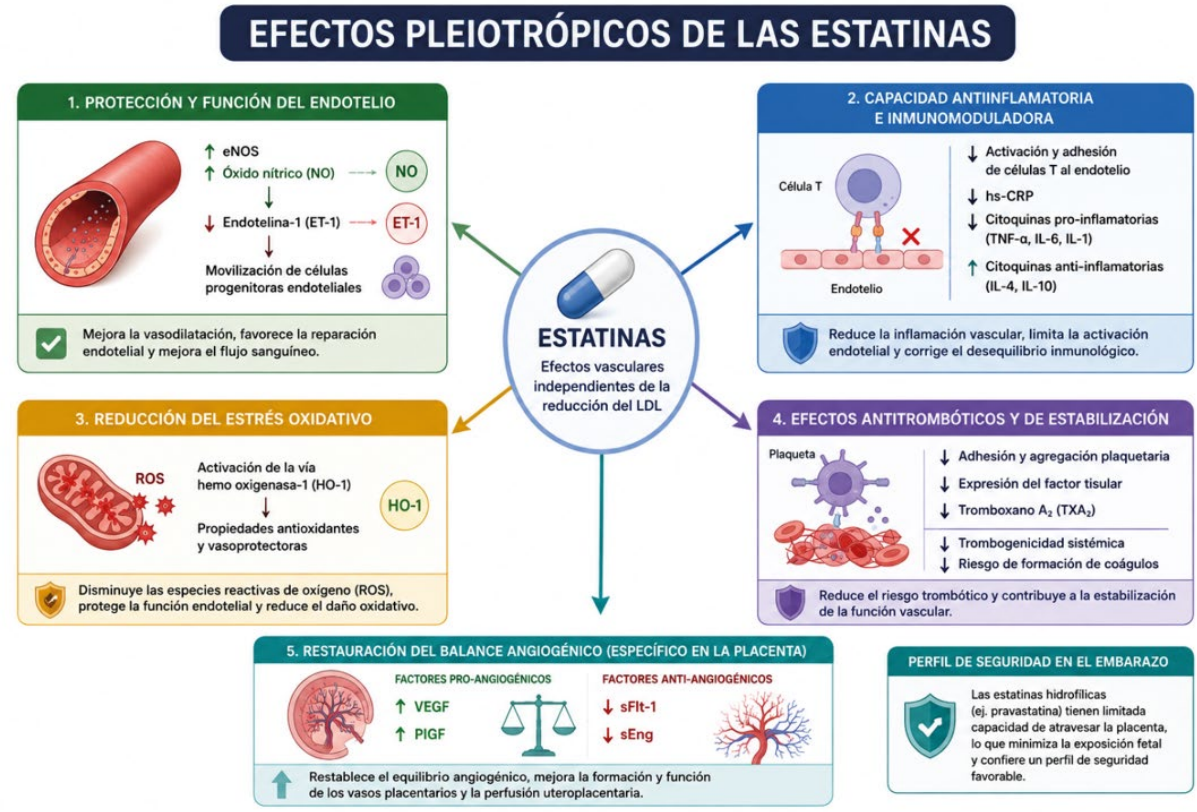


Figura realizada con CHATGPT

mecanismos centrales en el desarrollo de estas complicaciones obstétricas[1].

Las estatinas, particularmente la pravastatina, representan una de las estrategias terapéuticas más prometedoras debido a sus efectos pleiotrópicos[1,2]. A diferencia de otras estatinas, la pravastatina es hidrofílica, presenta mayor hepatoselectividad y una limitada difusión pasiva a través de la placenta[3], características que han favorecido su evaluación en el embarazo. Estudios experimentales demostraron que la pravastatina restaura el equilibrio angiogénico, contribuyendo a restaurar la función vascular uteroplacentaria.

Diversos estudios demostraron efectos favorables sobre biomarcadores relacionados con la fisiopatología de la enfermedad[3,4]. La administración de pravastatina se asoció con una reducción significativa de los niveles circulantes de sFlt-1 e interleucina-6, una disminución de endotelina-1 y un incremento de PlGF y óxido nítrico, cambios consistentes con una restauración parcial de la función endotelial y del equilibrio angiogénico. Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado reciente mostró que la rosuvastatina[5] se asoció con un incremento del peso al nacer, una disminución del índice de pulsatilidad de la arteria umbilical y una reducción de la frecuencia de parto pretérmino, sin observarse un aumento de complicaciones neonatales.

La evidencia clínica sintetizada en revisiones sistemáticas y metaanálisis se muestra en la Tabla 1. La contradicción entre las conclusiones de los distintos metaanálisis se explica, en gran medida, por las diferencias en los criterios de inclusión. Hirsch y col.[6] y Khalili y col.[7] combinaron estudios observacionales y ensayos clínicos, lo que aumenta el tamaño muestral pero también la heterogeneidad. Mészáros y col.[8] incluyó 14 estudios, pero el análisis cuantitativo de eficacia se restringió a un subconjunto de estudios de profilaxis iniciada antes de las 20 semanas, donde se observó el mayor beneficio. Akbar y col.[9] y Provinciatto y col.[10] evaluaron solo ensayos clínicos aleatorizados, por lo que ofrecen una evidencia

Tabla 1. Principales metaanálisis sobre el uso de estatinas para la prevención de la preeclampsia

	Estudios incluidos	n	Tipo de estudios	Principales hallazgos
Hirsch 2022 (6)	10	1.391	Estudios de cohorte y ensayos clínicos randomizados	Prolongación significativa del embarazo y menor ingreso a UTIN. Tendencia a menor incidencia de preeclampsia, muerte perinatal y mayor peso al nacer. El beneficio fue mayor cuando la pravastatina se inició precozmente. Los resultados positivos fueron predominantemente de estudios observacionales
Mészáros 2023 (8)	14 *	1.570	Estudios de cohorte y ensayos clínicos randomizados	Reducción del 61% en la incidencia de preeclampsia, 45% de parto pretérmino, 45% de RCIU y 77% de ingresos a UTIN.
Akbar 2024 (9)	5 **	193	Ensayos clínicos randomizados	La pravastatina redujo el riesgo de preeclampsia y de parto pretérmino. No hubo diferencias en preeclampsia grave ni en recién nacidos pequeños para la edad gestacional.
Provinciatto 2024 (10)	3	213	Ensayos clínicos randomizados	No se observó una reducción significativa de la incidencia de preeclampsia El análisis secuencial concluyó que la evidencia disponible aún es insuficiente para establecer eficacia.
Khalili 2025 (7)	11	10.482	Ensayos clínicos randomizados y estudios observacionales	No se demostró una reducción significativa del riesgo global de preeclampsia. Los análisis por subgrupos sugieren un posible beneficio cuando las estatinas se inician tempranamente durante la gestación. Elevada heterogeneidad

PE preeclampsia RCIU restricción crecimiento intrauterino UTIN terapia intensiva neonatología
*5 incluidos en el metaanálisis cuantitativo para profilaxis de PE antes de las 20 semanas
**El metaanálisis cuantitativo de Akbar incluyó únicamente dos ensayos clínicos randomizados tras aplicar los criterios de exclusión.

metodológicamente más sólida, aunque basada en un número reducido de pacientes.

En resumen, la evidencia disponible respalda un fundamento biológico para el empleo de estatinas en la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino. No obstante, aunque los resultados preliminares son alentadores, especialmente con pravastatina, la información clínica aún es insuficiente para recomendar su uso rutinario fuera del contexto de protocolos de investigación o de situaciones clínicas cuidadosamente seleccionadas.

Uso de estatinas en el síndrome antifosfolípido obstétrico

El síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO) constituye una de las principales causas adquiridas de morbimortalidad materna y fetal. Aunque el tratamiento estándar basado en aspirina a bajas dosis y heparina de bajo peso molecular permite alcanzar tasas de recién nacido vivo superiores al 70–80%, un subgrupo de pacientes continúa presentando complicaciones obstétricas recurrentes, incluyendo preeclampsia temprana, RCIU, insuficiencia placentaria y pérdida gestacional, a pesar de recibir un tratamiento considerado óptimo. Esta situación impulsó la búsqueda de terapias complementarias dirigidas a los mecanismos fisiopatológicos responsables del daño placentario.

En este contexto, las estatinas, particularmente la pravastatina, despertaron un creciente interés en el tratamiento de las pacientes con insuficiencia placentaria y SAFO. Además de mejorar la función endotelial mediante el incremento de la expresión de la eNOS y la producción de óxido nítrico, reducen la expresión de endotelina-1, inhiben la activación de NF-κB, disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias y modulan la expresión del factor tisular. Asimismo, favorecen la restauración del equilibrio angiogénico mediante la reducción de sFlt-1 y el incremento de PlGF, contribuyendo a mejorar la perfusión uteroplacentaria. Estas propiedades convierten a las estatinas en una estrategia atractiva como tratamiento adyuvante del SAF obstétrico refractario[1,2].

El estudio de Lefkou y colab.[11] fue el primero en demostrar que la incorporación de pravastatina (20 mg/día) al tratamiento convencional con aspirina y heparina de bajo peso molecular en mujeres con SAF obstétrico refractario que desarrollaron preeclampsia o restricción del crecimiento fetal, se asoció con una mejoría de la perfusión uteroplacentaria, estabilización de la presión arterial, reducción de la proteinuria, prolongación del embarazo y mejores resultados neonatales. Posteriormente, el mismo grupo confirmó que estos beneficios se acompañaban de un incremento de la biodisponibilidad de óxido nítrico y una reducción de biomarcadores de disfunción endotelial[12].

Ambos estudios mostraron resultados favorables para las pacientes que recibieron pravastatina, pero el número de mujeres incluidas fue muy pequeño por lo que la evidencia continúa siendo limitada. Hasta el momento no existen ensayos clínicos aleatorizados específicamente diseñados para evaluar el uso de estatinas en pacientes con SAFO, por lo que las recomendaciones actuales no contemplan su utilización rutinaria.

Uso de estatinas en el síndrome antifosfolípido trombótico

El SAF es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos y la aparición de trombosis venosa, arterial o de la microcirculación.

En los últimos años se ha demostrado que los anticuerpos antifosfolípidos inducen un estado protrombótico complejo que involucra activación endotelial, expresión aumentada del factor tisular, activación de monocitos y plaquetas, formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), activación del complemento y liberación de citocinas proinflamatorias. Estos procesos favorecen una interacción permanente entre inflamación e inmunotrombosis, mecanismos sobre los cuales las estatinas ejercen múltiples efectos pleiotrópicos[13].

Estudios experimentales han demostrado que las estatinas inhiben la expresión del factor tisular inducida por los anticuerpos antifosfolípidos, disminuyen la activación de NF-κB, reducen la producción de IL-6 y TNF-α, atenúan la expresión de moléculas de adhesión endotelial y mejoran la biodisponibilidad de óxido nítrico mediante el aumento de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial. Además, reducen la activación plaquetaria y favorecen un perfil fibrinolítico más eficiente, contribuyendo a disminuir el estado protrombótico característico del SAF.

En pacientes con SAF trombótico tratados con fluvastatina, se observó una reducción significativa de

biomarcadores inflamatorios y protrombóticos, incluyendo factor tisular, VEGF y diversas citocinas proinflamatorias, sin modificaciones relevantes del tratamiento anticoagulante de base[13]. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que las estatinas podrían disminuir la activación vascular persistente característica del SAF, aunque hasta el momento no se ha demostrado de manera concluyente una reducción de las recurrencias trombóticas en ensayos clínicos aleatorizados.

En consecuencia, las estatinas no forman parte del tratamiento estándar del síndrome antifosfolípido trombótico. Sin embargo, expertos han propuesto considerar su utilización como terapia adyuvante en pacientes con recurrencias trombóticas a pesar de una anticoagulación adecuada, especialmente cuando coexisten factores de riesgo cardiovascular o evidencia de inflamación vascular persistente.

Conclusiones

Aunque fueron desarrolladas como fármacos hipolipemiantes, las estatinas ejercen múltiples efectos pleiotrópicos sobre la función endotelial, la inflamación, el estrés oxidativo, la coagulación, la respuesta inmunitaria y la angiogénesis, mecanismos estrechamente relacionados con el desarrollo de diversas enfermedades cardiovasculares, trombóticas y obstétricas.

Estos efectos proporcionan un sólido fundamento biológico para explorar nuevas indicaciones más allá de la prevención de la enfermedad aterosclerótica. En el síndrome antifosfolípido, las estatinas han demostrado reducir la activación endotelial, la expresión del factor tisular y la respuesta inflamatoria inducida por los anticuerpos antifosfolípidos, mientras que en la preeclampsia y la insuficiencia placentaria contribuyen a restaurar el equilibrio angiogénico, mejorar la función endotelial y disminuir la inflamación sistémica. Estas acciones podrían traducirse en beneficios clínicos, especialmente en pacientes con enfermedad refractaria o de alto riesgo. La confirmación de estos beneficios en estudios clínicos de alta calidad podría ampliar significativamente su papel en la medicina cardiovascular, hematológica y obstétrica.

Declaración de conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Amgen y Varifarma por concepto de conferencias y por parte de Vifor por actividades educativas.

Bibliografía

1. Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(Suppl 2):S1171-S1181.
2. Rao SJ, Martin SS, Lawson SM y col. Evaluating the role of statins in prevention of preeclampsia: deeper insights into maternal cardiometabolic changes. J Clin Lipidol. 2022;16:403-416.
3. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF y col. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2016;214:720.e1-720.e17.
4. Akbar MIA, Yosediputra A, Pratama RE y col. Pravastatin suppresses inflammatory cytokines and endothelial activation in patients at risk of developing preeclampsia: INOVASIA study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021; DOI:10.1080/14767058.2021.1879785.
5. Kasraeian M, Askari F, Vafaei H y col. Rosuvastatin for improving fetal growth restriction in pregnant women: a double-blind randomized clinical trial. Iran J Med Sci. 2025;50:607-617.
6. Hirsch A, Rotem R, Ternovsky N y col. Pravastatin and placental insufficiency associated disorders: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;13:1021548.
7. Khalili P, Zhong Z, Peng Y. The role of statins during pregnancy on maternal risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2025;25:841.
8. Mészáros B, Veres DS, Nagyistók L y col. Pravastatin in preeclampsia: a meta-analysis and systematic review. Front Med (Lausanne). 2023;9:1076372.
9. Akbar MIA, Wungu CDK, Ernawati y col. Role of pravastatin in the prevention of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. J Pharm Pharmacogn Res. 2024;12:573-585.
10. Provinciatto H, Barbalho ME, Almeida J y col. The role of pravastatin in preventing preeclampsia in high-risk pregnant women: a meta-analysis with trial sequential analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2024;6:101260.

11. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T y col. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. J Clin Invest. 2016;126:2933-2940.

12. Lefkou E, Varoudi K, Pombo J y col. Triple therapy with pravastatin, low molecular weight heparin and low dose aspirin improves placental haemodynamics and pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome in mice and women through a nitric oxide-dependent mechanism. Biochem Pharmacol. 2020;182:114217.

13. Bucci T, Menichelli D, Palumbo IM y col. Statins as an adjunctive antithrombotic agent in thrombotic antiphospholipid syndrome: mechanisms and clinical implications. Cells. 2025;14:353.

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

Anticoagulation and thrombolysis in pediatrics

Leslie Raffini.

MD MSCE.
Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA USA

Raffini@chop.edu

SESIÓN PLENARIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
80-87, 2026

Keywords: Pediatric thrombosis, thrombolysis, anticoagulation, children.

Anticoagulant use in children spans a wide range of clinical scenarios, from treatment of venous and arterial thrombosis to periprocedural anticoagulation for mechanical circulatory support to thromboprophylaxis in congenital heart disease. Unlike adults, pediatric thrombosis is overwhelmingly provoked. The epidemiologic factors in children with thrombosis, along with their developing hemostasis system, uniquely influence the pharmacokinetics, dosing and monitoring of anticoagulants.

Although venous thromboembolism (VTE) is rare in healthy children it occurs relatively frequently in pediatric hospitals, where the incidence of pediatric VTE has continued to increase over the past decades[1]. Most children have more than one risk factor for thrombosis, and the most frequent risk factor is a central venous catheter[2]. Some of the most common underlying medical conditions associated with pediatric VTE include prematurity, cancer, congenital heart disease, inflammatory conditions, nephrotic syndrome, and infection. The age distribution of children with VTE has a bimodal distribution, with a significant peak in children under the age of 1, and again during adolescence[2].

Arterial thrombosis in pediatrics is less common than VTE but can be devastating. Like VTE, arterial catheters are a major provoking factor, especially umbilical artery catheters in neonates and femoral artery catheters in children with congenital heart disease. Acute ischemic stroke (AIS) also occurs in children but is rarely atherosclerotic. Use of anticoagulants for AIS depends on the etiology. In those in whom the AIS is likely secondary to a thromboembolic event, (congenital heart disease, cardiomyopathies, cardiac valves, arrhythmias) anticoagulation is often used to prevent recurrence.

Developmental Hemostasis

Recognition of pediatric thrombosis as a growing problem in children's hospitals began around 35 years ago. Dr. Maureen Andrew, a brilliant Canadian pediatric hematologist, was an early pioneer and contributed to defining the developmental hemostatic system in neonates[3,4]. Insight into this uniquely balanced system and how it differs from adults is critical to understanding how children, particularly young children, respond to both anticoagulants and antifibrinolytic drugs. While the basic

pathways for fibrin formation and degradation are the same, the concentrations of many of the clotting factors differs. At birth, plasma concentrations of many of the coagulation proteins (II, VII, IX, X, XI, XII) are ~50% of adult values and are even more reduced in premature neonates. Factor VIII and von Willebrand factor are increased in neonates compared to adults. These levels approach adult normal ranges by about 6 months of life. This is balanced by similarly reduced plasma concentrations of the natural anticoagulant proteins (protein C, protein S and antithrombin). Protein C concentrations remain lower than adult levels throughout most of childhood. In contrast, levels of alpha-2 macroglobulin which inhibit thrombin, are increased. Neonates also have reduced plasminogen and tissue plasminogen activator (tpa) activity, coupled with elevated plasminogen activator inhibitor. In all, healthy neonates are remarkably protected from both bleeding and thrombotic complications, perhaps directly because of this highly evolved balanced system.

The evolution of anticoagulants in pediatrics

Dr. Andrew and her colleagues also led the way regarding use of anticoagulants in children. They conducted a prospective study on 115 consecutive children treated with unfractionated heparin (uFH) that demonstrated that higher weight-based doses were necessary in young children to achieve a similar activated partial thromboplastin time (aPTT) and anti-factor Xa than was targeted in adults[5]. This was followed by a similar study in warfarin[6]. Both of studies were published in 1994. Data from these early studies informed the Chest guidelines for the use of antithrombotic therapy in children which was first published in 1995 and provided an invaluable nomogram for initiating and adjusting unfractionated heparin and warfarin in children[7].

Both uFH and vitamin K antagonists are challenging to titrate in children, often requiring frequent dose adjustment and phlebotomy for monitoring. In the early 1990s, low molecular weight heparins (LMWH) became available for treatment and prevention of adults with thrombosis. In an early dose finding study of 25 children with VTE, designed to target the same anti-Xa range use in adults, LWMH was well tolerated with minimal bleeding and no thrombotic events[8]. This dose finding study was followed by a larger prospective cohort study that supported the safety and efficacy of enoxaparin drug in 150 children[9]. Because LWMH could be administered subcutaneously and required fewer dose titrations compared to uFH and VKA, it quickly became, until recently, the standard of care (SOC) for pediatric VTE in the United States.

While there were small prospective pediatric studies of alternative anticoagulants, the next practice changing innovation wasn't until 2019 when the first direct oral anticoagulant was approved for use in children with VTE[10,11]. As a result of the regulatory requirements for licensing, industry was required to have Pediatric Investigational Plans for each of the DOACs. This included phase I or 2a pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic studies, targeting a similar PK exposure to that used in the adult trials. Each drug was studied for treatment of acute VTE, and rivaroxaban, edoxaban, and apixaban were also studied for thrombus prevention in various settings. In all, there were > 2700 children involved in these studies, which was remarkable given the lack of rigorous trial evidence prior to this point[12].

There are currently 3 DOACs approved in the U.S. for the treatment of pediatric VTE- dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. Table 1 shows the characteristics and outcomes of the pivotal trials that lead to the licensure of these drugs[13-15]. Given the relatively low incidence of recurrent VTE and bleeding in children, and the challenges of conducting randomized clinical trials in these patients, none of the trials were powered to independently demonstrate efficacy or safety and relied, in part, on extrapolation from the efficacy data from adult studies. In summary, all three drugs demonstrated similar efficacy and safety compared to SOC, with overall rates of major and clinically bleeding low in all the trials. Meta-analyses of these trials show reduced rates of recurrent thrombosis and bleeding with DOACs compared to SOC[16]. This data informed the 2024 ASH/ISTH pediatric treatment guidelines which suggest DOACs over LMWH/VKA for children with VTE[17].

While the clinical trial data is extremely promising, many have highlighted that the differences between the characteristics of children treated in the trials compared to current practice. The trials include very few children < age 2 yrs, a lower proportion of patients with central venous catheters, cancer and congenital heart disease, and excluded children at

Table 1. Efficacy and safety outcomes of dabigatran, rivaroxaban and apixaban pediatric VTE trials

Trial	N	Efficacy	Safety	
		VTE Recurrence DOAC vs SOC	Clinically Relevant Non-Major Bleeding DOAC vs SOC	Major Bleeding DOAC vs SOC
DIVERSITY[15] Dabigatran	177 dabigatran 90 SOC	4% vs 7.8% P=0.49 (0.17-1.44)	1.1% vs 1.1% P=1.02 (0.09-11.44)	2.3% vs 2.2% P=1.02 (0.18-5.70)
EINSTEIN Jr.[13] Rivaroxaban	355 rivaroxaban 165 SOC	1.1% vs 3.0% P=0.39 (0.10-1.46)	3% vs 0.6% P=5.05 (0.64-39.7)	0% vs 1.2% P=0.10 (0.00-2.04)
CANINES[14] Apixaban	155 apixaban 74 SOC	2.6% vs 2.7% P=0.95 (0.17-5.32)	1.3% vs 1.4% P=0.96 (0.09-10.76)	0% vs 0% P=0.48 (0.01-24.38)

increased risk of bleeding[12]. Real-world observational data demonstrate a rapid increase in the use of DOACS across U.S. pediatric hospitals. Studies suggest that rates of recurrence and bleeding may be higher, with VTE recurrence rates of 4-9%, major bleeding of 0-6% and clinically relevant non major bleeding in 4-20%[18-22]. Notably, these patients reflect more clinical heterogeneity, and patients with higher baseline bleeding risk (e.g. cancer patients). Consistent with adult reports, the rates of menorrhagia in the real-world study explained much of the CRNMB, and this appears to be more significant with rivaroxaban[19,20,22].

Across all anticoagulants used to treat thrombosis in children, a fundamental challenge is that dosing recommendations are extrapolated from adult data, with limited pediatric-specific evidence. Whether adult therapeutic targets (e.g. anti-Xa ranges, INR targes) are optimal for children, particularly neonates and young children, remains unknown and is a high priority research question.

Several studies have confirmed the anticipated increase in the use of DOACS in hospitalized pediatric patients, both pre- and post-licensure[23]. Nonetheless, there remain many challenges and unanswered questions. These include:

1. **Role of therapeutic drug monitoring.** A major advantage of the DOACS is that routine monitoring is not recommended. Nonetheless, there may be situations where levels could be of benefit. These include acute bleeding, prior to emergency surgery, drug interactions, suspected malabsorption, renal or hepatic insufficiency, hypoalbuminemia, and suspected non-adherence.
2. **Safety and efficacy in infants.** Although approved for younger children, there were very few infants included in the trials. Prospective observational studies will be necessary to better evaluate this age group.
3. **Availability of pediatric formulations.** Pediatric specific formulations (liquid, pellets, dissolvable tablets) were developed for the clinical trials, they are not all widely available internationally, and some centers have had trouble in access. Advocacy for broad distribution and accessibility is important.
4. **Reversal strategies for acute bleeding or emergency surgery.** While rates of major bleeding were low in the clinical trials, as more children receive DOACS, there will be scenarios where reversal is necessary. Most suggest use of four-factor prothrombin complex concentrate for reversal. Centers who use this approach should both clinical and laboratory (drug specific anti-Xa levels pre and post reversal) and publish their findings.
5. **Use in renal and hepatic impairment.** Patients with renal insufficiency and elevated liver function studies were excluded from the clinical trials,

and each drug's label has guidance for laboratory cutoffs. The Throm-PED registry, from the International Pediatric Thrombosis Network is collecting prospective observational data on these cohorts[24].

6. **Safety in critically ill children.** Most children who develop VTE are hospitalized, some for long durations. Currently, LMWHs remain the commonly used anticoagulant for VTE for inpatients. Whether DOACs can replace LMWH (after the initial 5-day period) remains unknown. Prolonged use of LMWH is associated with painful injections and an increased risk of osteopenia. The half-life of DOACS is like LMWHs. Patient specific characteristics may guide drug choice, but DOACs could offer advantages for many patients.
7. **Recommendations for peri-procedural holds for elective surgery based on pediatric data.** While many pediatric centers have adapted recommendations based on adult studies, pediatric data is necessary, as the hold duration could be much shorter depending on the drug and age of the child.
8. ***Adherence and quality of life.*** The assumption that oral agents without monitoring requirements will improve adherence and quality of life compared to LMWH or VKA, particularly in adolescents, should be studied prospectively.

Use of alternative anticoagulants in children- bivalirudin

While unfractionated heparin, LMWH, VKAs and DOACs are the anticoagulant classes most frequently used for treatment and prevention of thrombosis in adults and children, there are times when an alternative anticoagulant may be needed. The parenteral direct thrombin inhibitor bivalirudin is increasingly being used in pediatric tertiary care centers for off-label indications including cardiac catheterization, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), ventricular assist devices, thrombotic events that worsen on heparin, heparin resistance and heparin induced thrombocytopenia. Most of the reports of bivalirudin use in children are for ECMO. Although there has not been a prospective study demonstrating improved outcomes with bivalirudin compared to uFH in children with ECMO, retrospective studies suggest it reduce bleeding and thrombotic outcomes[25].

Unlike uFH, bivalirudin does not require binding to the circulating antithrombin and has a more predictable effect. It is metabolized by proteolytic cleavage (80%) and through the kidneys (20%). It has a short half-life, estimated at 15-18 minutes in younger children compared to ~25 minutes in adults, but is longer in patients with reduced renal clearance[26]. Monitoring bivalirudin can be a challenge. Although the PTT has been used, the relationship between the PTT and bivalirudin dose is not linear, especially at higher concentrations of bivalirudin[27]. For this reason, many have suggested the use of the dilute thrombin time (dTT), which has a better correlation with bivalirudin concentration[27]. This assay is not widely available. While bivalirudin appears to be a promising option for complex clinical scenarios, prospective comparative studies are necessary.

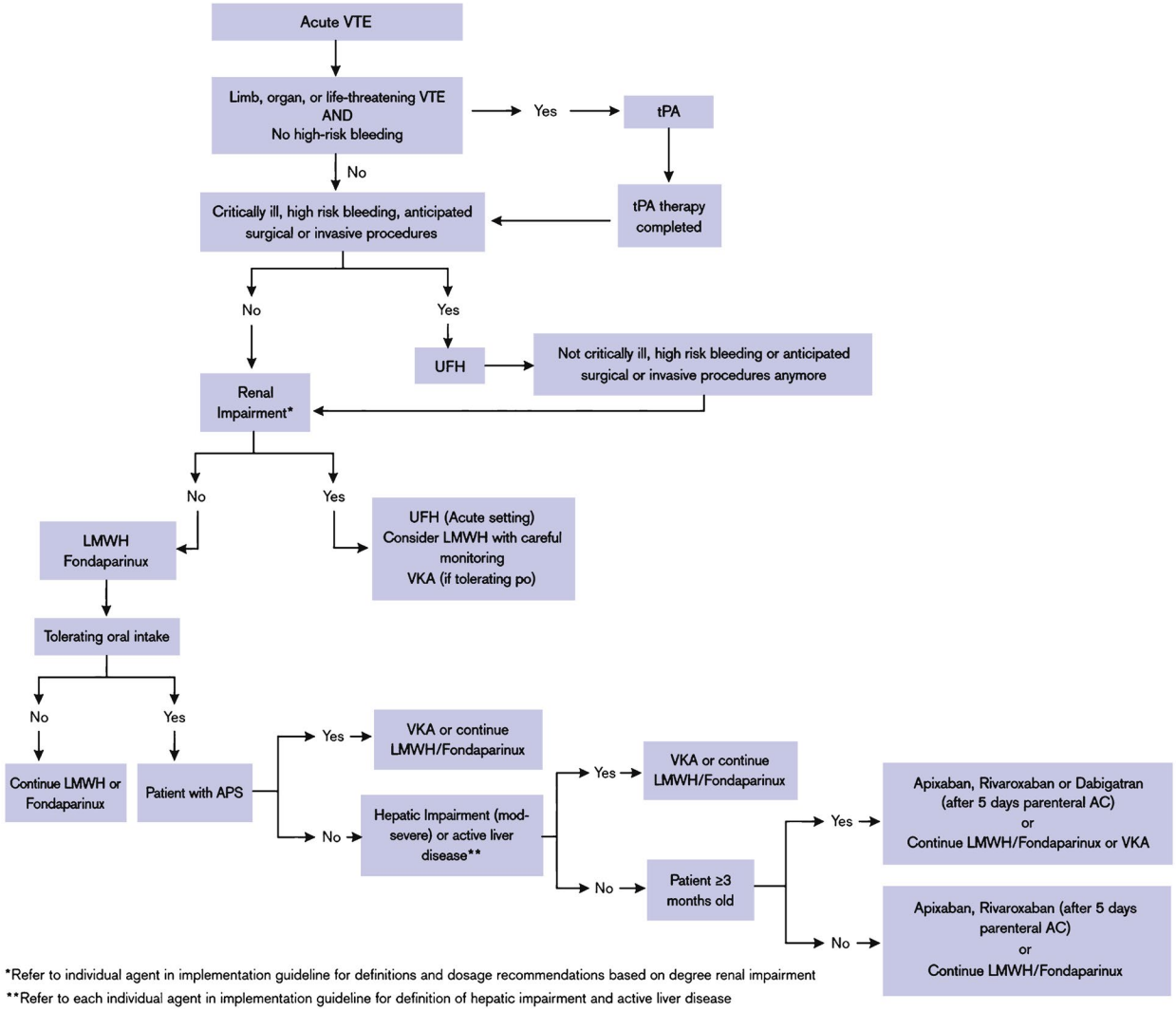
Choice of Anticoagulant for VTE

Anticoagulant selection for acute and subacute pediatric VTE depends on clinical factors, drug availability, and laboratory capabilities. Figure 1 outlines an approach that considers thrombosis severity and patient-specific characteristics.

Duration of anticoagulation for pediatric VTE

Current ASH/ISTH guidelines suggest anticoagulation over no anticoagulation for symptomatic VTE in children, but the evidence to support anticoagulation for clinically unsuspected (asymptomatic) VTE is less clear, and so guideline suggests individualized treatment with either anticoagulation or no anticoagulation[17]. Duration of therapy is generally guided by the etiology of the thrombosis. In select patients with provoked VTE the Kids-DOTT RCT demonstrated that 6 weeks of anticoagulation therapy was non-inferior to 3 months of therapy[28]. However, patients with persistent occlusive VTE at 6 weeks, cancer, PE, recurrent VTE, thrombophilia or ongoing risk factors were under-represented or excluded from this trial, and the guidelines suggests 3 months of anticoagulation for these patients[17]. Extended duration anticoagulation can be considered in patients with provoked VTE who have ongoing risk-factors[12]. For patients with unprovoked VTE, the ASH/ISTH guidelines suggest anticoagulation for 6-12 months rather than indefinite anticoagulation but acknowledges the high risk of recurrence in this population

Figure 1. Algorithm to help guide anticoagulant choice in pediatric VTE



and recommends that this decision should take into consideration patient preferences[12].

Thrombolysis

Although anticoagulants are the mainstay for treatment of thrombosis in children, there are clinical scenarios in which more rapid thrombus resolution is desired or necessary to prevent irreversible organ damage or death. Thrombolysis offers the potential for acerated thrombus dissolution but carries a substantially higher bleeding risk compared to anticoagulation alone. The evidence base for thrombolysis in children is limited, there are no randomized trials, and all recommendations are based on very low certainty evidence from observational studies and extrapolation from adult data. A recent systematic review from the ASH/ISH VTE treatment panel confirmed that thrombolysis may be associated with higher rates of bleeding[29]. The decision to use thrombolysis requires careful, individualized risk assessment performed by experience providers and must include discussion with the patient or family regarding the risk of major hemorrhage. Given the lack of high-quality evidence and the high-risk of bleeding, most recommendations suggest against thrombolysis unless the clinical scenario is life or limb threatening (massive pulmonary embolism, bilateral renal vein thrombosis, or other venous or arterial life or limb threatening thrombosis).

The agent with the most contemporary pediatric data is tissue plasminogen activator (tpa). tPA is a serine protease that works converting plasminogen

to its active form, plasmin. Plasmin can then degrade fibrin, reducing the thrombus. There are wide variations in reported dosing, across indications, with lower doses and longer infusions often used for non-life-threatening situations, and higher doses and shorter infusions, or boluses, used when more rapid clot resolution is necessary.

Thrombolysis in neonates

Although infrequent, neonates, especially premature and critically ill neonates, can experience life-threatening venous and arterial thrombosis. Most of these events are related to complications from venous and arterial catheters or cardiac surgery, although unprovoked events, including bilateral renal vein thrombosis do occur. A 2026 systematic review of neonates treated with thrombolysis, identified a total of 44 reports, representing 265 neonates. The indications for thrombolysis in these neonates included intracardiac or intracardiac shunt thrombi, aortic thrombosis, and superior vena cava syndrome, and bilateral renal vein thrombosis. Overall, thrombus resolution occurred in ~85%, but major bleeding rates of 10.5% in full term neonates and 15% in preterm neonates were reported. Dose and duration of thrombolytic agent varied widely across studies, from 0.01-0.6 mg/kg/hr with treatment durations of 30 minutes to 30 days[30].

As discussed earlier, neonates have low plasma concentrations of plasminogen and fresh frozen plasma may be considered to supplement neonatal plasminogen levels and improve thrombolysis prior to or during tpa infusions, though this practice is empiric and not supported by controlled data. There is also variability in the use and intensity of anticoagulation during tpa infusions. The addition of heparin may increase the bleeding risk but may help prevent thrombus formation, though there is very little pediatric data to help guide this decision. In neonates, due to the concern of major bleeding, heparin is often held or used at a low dose (10 units/kg/hr). Older patients, for example adolescents without other co-morbidities, may tolerate full anticoagulation with thrombolysis, though this should be carefully evaluated for each patient.

Thrombolysis for pediatric stroke

The evidence for pediatric stroke is limited to observational studies and retrospective analyses. A multicenter retrospective cohort from 16 stroke centers collected data on 26 children (median age 14 yrs) treated with IV tPA within 4.5 hrs of symptom onset[31]. No patient had a symptomatic intracranial hemorrhage. Additional studies also have suggested low rates of ICH when tPA is used in select populations, though the current evidence is insufficient to establish definitive efficacy[32]. Expert consensus supports consideration of tPA in select children at experienced centers using adult dosing eligibility and dosing[33].

Thrombolysis for non-life threatening VTE

Adolescents and young adults with chronic conditions are often admitted to pediatric hospitals (at least in the US) and may present with extensive, non-life threatening VTE, including intermediate risk PE and proximal obstructive iliofemoral vein thrombosis. These clinical indications continue to generate debate among adult providers, and although there is not high-quality evidence to demonstrate safety and efficacy in children, there is similar variability in approach regarding the role of thrombolysis. The rationale for considering these approaches is to reduce long-term morbidity, including post-thrombotic syndrome and pulmonary hypertension in patients who likely have many decades ahead. As is the case in adult hospitals, pediatric interventional radiologists are gaining experience in pharmaco-mechanical catheter directed thrombolysis and adult guidelines do support consideration of this approach in select younger patients with low bleeding risk and shared decision making[34].

Summary

The recent trials and licensure of the DOACs for treatment and prevention of VTE in children have greatly expanded options for anticoagulation. Oral options that do not require monitoring are a tremendous advantage over traditional anticoagulants. There remain many ongoing questions regarding how to utilize the DOACs in populations that were not included in the clinical trials. Undoubtedly, the medical complexity of hospitalized children continues to increase. As a result, children that develop VTE are often extremely complex, with simultaneous risks for thrombosis and bleeding. These patients are best served by pediatric anticoagulation experts, ideally both a hematologist and pharmacist, to help ensure optimal drug choice, dosing and safety.

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

Bibliografía

1. O'Brien SH, Stanek JR, Witmer CM, Raffini L. The Continued Rise of Venous Thromboembolism Across US Children's Hospitals. *Pediatrics*. Mar 1 2022;149(3) doi:10.1542/peds.2021-054649
2. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. Mar 1 1994;83(5):1251–7.
3. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. Nov 1988;72(5):1651–7.
4. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. Jul 1987;70(1):165–72.
5. Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res.* Jan 1994;35(1):78–83. doi:10.1203/00006450-199401000-00016
6. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost*. Mar 1994;71(3):265–9.
7. Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest*. Oct 1995;108(4 Suppl):506S–522S. doi:10.1378/chest.108.4_supplement.506s
8. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr.* Mar 1996;128(3):313–8. doi:10.1016/s0022-3476(96)70273-1
9. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr.* Apr 2000;136(4):439–45. doi:10.1016/s0022-3476(00)90005-2
10. O'Brien SH, Yee DL, Lira J, Goldenberg NA, Young G. UNBLOCK: an open-label, dose-finding, pharmacokinetic and safety study of bivalirudin in children with deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. Sep 2015;13(9):1615–22. doi:10.1111/jth.13057
11. Young G, Yee DL, O'Brien SH, Khanna R, Barbour A, Nugent DJ. FondaKIDS: a prospective pharmacokinetic and safety study of fondaparinux in children between 1 and 18 years of age. *Pediatr Blood Cancer.* Dec 1 2011;57(6):1049–54. doi:10.1002/pbc.23011
12. Betensky M, Monagle P, Male C, Goldenberg NA. What did we learn (and did not learn) from the pediatric direct oral anticoagulant trials, and how might we better design pediatric anticoagulant trials in the future? *Res Pract Thromb Haemost.* Mar 2023;7(3):100140. doi:10.1016/j.rpth.2023.100140
13. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* Jan 2020;7(1):e18–e27. doi:10.1016/S2352-3026(19)30219-4
14. Brandao LR, Driscoll J, Newburger JW, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolic events in paediatric patients: an open-label, multicentre, randomised, controlled descriptive trial. *Lancet Haematol.* Jul 2026;13(7):e471–e483. doi:10.1016/S2352-3026(26)00107-9
15. Halton J, Brandao LR, Luciani M, 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.* Jan 2021;8(1):e22–e33. doi:10.1016/S2352-3026(20)30368-9
16. You S, Gan Y, Sun X, Tang Y, Ying J, Mu D. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2026;14:1787819. doi:10.3389/fpubh.2026.1787819
17. Monagle P, Azzam M, Bercovitz R, et al. American Society of Hematology/International Society on Thrombosis and Haemostasis 2024 updated guidelines for treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood Adv.* May 27 2025;9(10):2587–2636. doi:10.1182/bloodadvances.2024015328
18. Kumar R, Drake E, Stanek J, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in pediatric oncology patients: real-world data from two quaternary care pediatric centers. *Res Pract Thromb Haemost*. Feb 2026;10(2):103392. doi:10.1016/j.rpth.2026.103392
19. Corrales-Medina FF, Raffini L, Recht M, Santos J, Thornburg CD, Davila J. Direct oral anticoagulants in pediatric venous thromboembolism: Experience in specialized pediatric hemostasis centers in the United States. *Res Pract Thromb Haemost*. Jan 2023;7(1):100001. doi:10.1016/j.rpth.2022.100001
20. Valenti GG, Sabo C, Hyde M, Rajpurkar M. Re-

al-world experience of direct oral anticoagulant use in a single pediatric center. *Pediatr Blood Cancer.* May 2024;71(5):e30926. doi:10.1002/pbc.30926

21. Brown CA, Jackson M, Monagle P, Russell S, Wiggins M. Real world experience of direct oral anticoagulant (DOAC) use in Australian children. *Thromb Res.* Apr 2026;260:109654. doi:10.1016/j.thromres.2026.109654
22. Derridj N, Malekzadeh-Milani S, Lasne D, et al. Real-world use of rivaroxaban for primary thromboprophylaxis and cardiac thrombosis treatment in congenital and acquired heart disease: a prospective cohort study. *Sci Rep.* Mar 17 2026;16(1)doi:10.1038/s41598-026-43303-3
23. Buxton B, Elliott K, Schwalm C. Direct oral anticoagulant use in hospitalized pediatric patients: Insights from nationwide data. *Pediatr Blood Cancer.* Sep 2024;71(9):e31140. doi:10.1002/pbc.31140
24. van Ommen CH, Albisetti M, Bhatt M, et al. International pediatric thrombosis network to advance pediatric thrombosis research: Communication from the ISTH SSC subcommittee on pediatric and neonatal thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost*. Apr 2021;19(4):1123–1129. doi:10.1111/jth.15260
25. Hamzah M, Seelhammer TG, Beshish AG, et al. Bivalirudin or heparin for systemic anticoagulation during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: Multicenter retrospective study. *Thromb Res*. Sep 2023;229:178–186. doi:10.1016/j.thromres.2023.07.012
26. Zaleski KL, DiNardo JA, Nasr VG. Bivalirudin for Pediatric Procedural Anticoagulation: A Narrative Review. *Anesth Analg*. Jan 2019;128(1):43–55. doi:10.1213/ANE.0000000000002835
27. Engel ER, Perry T, Block M, Palumbo JS, Lorts A, Luchtman-Jones L. Bivalirudin Monitoring in Pediatric Ventricular Assist Device and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Analysis of Single-Center Retrospective Cohort Data 2018-2022. *Pediatr Crit Care Med*. Jul 1 2024;25(7):e328–e337. doi:10.1097/PCC.0000000000003527
28. Goldenberg NA, Kittelson JM, Abshire TC, et al. Effect of Anticoagulant Therapy for 6 Weeks vs 3 Months on Recurrence and Bleeding Events in Patients Younger Than 21 Years of Age With Provoked Venous Thromboembolism: The Kids-DOTT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Jan 11 2022;327(2):129–137. doi:10.1001/jama.2021.23182
29. Klaassen ILM, van Ommen HC. Thrombolysis in neonates: navigating the balance between efficacy and risk-a systematic review. *J Thromb Haemost*. May 20 2026;doi:10.1016/j.jtha.2026.05.011
30. Leong R, Patel J, Samji N, et al. Use of thrombolytic agents to treat neonatal thrombosis in clinical practice. *Blood Coagul Fibrinolysis.* Jun 1 2022;33(4):193–200. doi:10.1097/MBC.0000000000001134
31. Amlie-Lefond C, Shaw DWW, Cooper A, et al. Risk of Intracranial Hemorrhage Following Intravenous tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) for Acute Stroke Is Low in Children. *Stroke.* Feb 2020;51(2):542–548. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027225
32. Dicpinigaitis AJ, Shapiro SD, Nuoman R, et al. Intravenous thrombolysis for treatment of pediatric acute ischemic stroke: Analysis of 20 years of population-level data in the United States. *Int J Stroke*. Jun 2023;18(5):555–561. doi:10.1177/17474930221130911
33. Chabrier S, Ozanne A, Naggara O, Boulouis G, Husson B, Kossorotoff M. Hyperacute Recanalization Strategies and Childhood Stroke in the Evidence Age. *Stroke.* Jan 2021;52(1):381–384. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031133
34. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. Oct 13 2020;4(19):4693–4738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830

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

Foramen oval permeable: cerrar o no cerrar. Esa es la cuestion… La vision del hematologo.

Patent foramen oval: To close or not to close.
That is the question… The hematologist´s perspective.

José Luis Fedele.

Médico Hematólogo. Hospital Privado Rosario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

joselfedele@gmail.com

SIMPOSIO CERRAR O NO CERRAR: ESA ES LA CUESTIÓN EN EL FORAMEN OVAL PERMEABLE

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de
Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
88-94, 2026

Palabras claves: Foramen Oval permeable, Anticoagulación, Cierre FOP.

Keywords: Patent foramen ovale, Anticoagulation, closing PFO.

Introducción

El Foramen Oval Permeable (FOP), es una anormalidad cardíaca congénita, que resulta de una falla en el cierre de una comunicación interauricular antenatal, normal de ese período de la vida.

La prevalencia de FOP en distintos registros de autopsias, varía de 12-14 % hasta un 35 % de las autopsias analizadas con una media de 25-26 %[1].

Basados en estas estimaciones, unas 2 billones de personas alrededor del mundo tendrían este defecto cardíaco.

Por otro lado, la incidencia de Accidente Cerebrovascular isquémico (ACV) está en continuo ascenso en las últimas décadas. Más de 10 millones de personas sufren un ACV cada año, siendo dos tercios de estos eventos, de tipo isquémico[2].

Aproximadamente un 15 % de estos eventos, ocurren en personas jóvenes, entre 18 y 50 años, y la incidencia en este grupo también está en ascenso (desde un 10 % en 1990 hasta el 15 % actual)[1]. Si bien, este dato puede explicarse por el incremento de la presencia de factores de riesgo clásicos en este grupo más joven, las dos causas más frecuentes de ACV en jóvenes siguen siendo la disección carotídea y el FOP[3].

Analizando desde otro ángulo, poco más del 30 % de todos los ACV son de origen criptogénicos[4], y en este importante grupo de pacientes, se ha encontrado una prevalencia de FOP mayor a la de la población general, del orden del 43 %, comparado con 15 % de una población control, sin ACV[5].

Usando el teorema de probabilidades, la presencia de FOP entonces, puede estar implicada en 65 a 80 % de casos de ACV en pacientes jóvenes lo cual implica un riesgo 2.9 veces mayor que en pacientes controles[6].

Por ello es imperativo que en la evaluación clínica inicial de todo paciente con ACV, sobre todo en aquellos pacientes jóvenes y en los ACV de origen criptogénicos, se extremen los esfuerzos para detectar esta condición, y de esa forma seleccionar adecuadamente que pacientes van a beneficiarse alternativamente con terapia médica o con el cierre del FOP y así minimizar el riesgo de recurrencia.

Trombogénesis en FOP

El concepto de "Embolismo paradojal" fue descripto hace más de 150 años.

Esto genera que pacientes con trombos en el sistema venoso "puentean" el filtro de la circulación pulmonar a través del FOP y pasan directamente a la circulación arterial, provocando embolismo sistémico o ACV.

Este hecho fue mecanísticamente demostrado por la alta incidencia de ACV isquémico en pacientes con trombos "acabalgados" sobre el FOP[7].

El diámetro medio de los FOPs estudiados, es de 9.9 mm. Por lo tanto un trombo que puede atravesar dicho diámetro, es lo suficientemente grande para provocar obstrucción de arterias cerebrales medias (promedio 3 mm) o ramas cerebrales corticales (promedio 1/1.5 mm)[8].

Pero no todos los FOP confieren el mismo riesgo de ACV.

Evaluaciones hechas por Ecocardiograma Transesofágico (ETE), el método que aporta quizá, la mejor información (y la más accesible), sobre las características anatómicas del defecto, han mostrado en diferentes estudios, que aquellas personas con FOPs de tamaño moderado a grande, y aquellas que tienen además, Aneurisma del septum interauricular (ASIA), son las que tienen mayor riesgo de ACV y recurrencia del ACV[9].

Una de las variables usadas para analizar el tamaño del defecto interauricular, es la cuantificación de burbujas que atraviesan el mismo. Inyectando solución salina intravenosa agitada previamente, para generar burbujas en el fluído a inyectar, se contabiliza el número de burbujas presentes en la aurícula izquierda luego de 3 latidos posteriores a la inyección. Si dicho número es mayor 20 burbujas, se considera que el defecto es grande. Este ha sido el umbral que tomaron en cuenta la mayoría de los Estudios Clínicos Randomizados (ECR), que estudiaron este aspecto. Cabe aclarar que la contabilidad de las burbujas puede ser un punto cambiante, dependiendo de la rapidez de la inyección, de la cantidad de burbujas inyectadas (más o menos agitación de la solución) y de diferencias en la patente del flujo de sangre[10].

El ASIA, es definido como una excursión del septum primum mayor de 10 mm, del plano del septum interauricular, hacia la aurícula derecha o la aurícula izquierda.

Además, otras características morfológicas de la aurícula, pueden generar mayor riesgo de embolia paradojal y ACV. Por ejemplo la persistencia de la Válvula de Eustaquio, un remanente de la válvula derecha embrionaria del seno venoso, o la red de Chiari, un conjunto de gruesas fibras que se originan en la válvula de Eustaquio y se fijan a la pared superior de la aurícula derecha o al septum interauricular[11,12].

Es bien sabido que la presencia del conducto de foramen oval permeable (FOP) depende de la edad, siendo más prevalente en personas jóvenes. Sin embargo, el conducto de FOP no desaparece simplemente por que sí en las personas mayores. Existe una teoría de remodelación continua del tabique interauricular a lo largo de la vida, un proceso en el que la fricción constante entre los elementos del conducto de FOP conduce a su fusión parcial. En este proceso puede surgir una especie de divertículo, denominado bolsa del tabique interauricular (bolsa septal izquierda o LSSP, por sus siglas en inglés), que puede localizarse, más allá de su nombre, en el lado derecho o izquierdo del tabique interauricular, pero que no genera comunicación entre las aurículas a través de dicha bolsa. Como resultado del cierre progresivo de estas bolsas, se forma un tabique liso. Se estima que la prevalencia de la LSSP es del 47%, en los pacientes con FOP previo[13].

Poco después de la descripción anatómica de la bolsa del tabique interauricular, se relacionó la LSSP con el ACV isquémico. Diversos informes de casos han descripto la presencia de trombos en el interior de la LSSP en pacientes con ACV isquémico. Las características morfológicas de la LSSP (p. ej., su orientación descendente y la presencia de divertículos secundarios) predisponen a los pacientes a la estasis sanguínea local y a la formación de trombos dentro de estas bolsas. Algunos estudios recientes confirmaron el papel de la LSSP en el ACV isquémico criptogénico en adultos jóvenes. Tras ajustar por otros factores de riesgo, se observó que la presencia de una LSSP se asociaba a un mayor riesgo de ACV criptogénico (odds ratio: 2,02; IC del 95%: 1,19–3,41; p = 0,001)[14].

Además, la presencia de la LSSP, puede ser, por si misma, un substrato arritmogénico, que gatille la presencia de Fibrilación Auricular (FA) aumentando el riesgo de trombosis, cardioembolia y ACV.

Estos últimos conceptos, agregan complejidad al tema, sugiriendo que no solo la embolia paradojal

puede ser el mecanismo de producción de ACV en pacientes con FOP, sino, por el contrario, quizá la mayor parte de los trombos se originen in situ, a través de los diferentes mecanismos descriptos anteriormente y no sean trombos originarios del sistema venoso como se pensaba originalmente.

Diagnóstico de FOP

Para un correcto diagnóstico de la presencia de FOP, deben tenerse en cuenta algunos aspectos dinámicos del proceso que pueden modificar la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos. Por ejemplo, durante la maniobra de Valsalva, que incrementa la presión en la aurícula derecha, puede modificar y aumentar el patrón del FOP. Inversamente, un aumento de la presión en la aurícula izquierda, comprime la valva de la fosa ovalis sobre el limbus y cierra el FOP.

Los métodos complementarios para evaluar la presencia de FOP son:

1. Ecocardiografía: El Ecocardiograma Transesofágico (ETE) con la aplicación de solución salina agitada, sigue considerándose uno de los métodos más sensibles y accesibles en el diagnóstico del FOP. Tiene una sensibilidad de casi el 90 %. Falsos positivos deben considerarse cuando hay pasaje de burbujas más allá de 3 a 5 latidos (Fistulas arterio-venosas pulmonares).

   Tener en cuenta que realizar un ETE con anestesia general, elimina la gran ayuda que implica la maniobra de Valsalva para mejorar la sensibilidad de la técnica

   El Ecocardiograma Trans-torácico (ETT) ha mejorado en los últimos años su sensibilidad, del 50 % al 80 %, y hoy es un método que se ha posicionado como uno de los más usados, sobre todo por la comodidad para el paciente y la facilidad y más accesible realización[15].
2. Resonancia Magnética Cardíaca (RMIc): La RMIc es mucho más sensible que el ETT o el ETE para numerosas patologías cardíacas, pero resulta sustancialmente peor que el ultrasonido para detectar shunts de derecha a izquierda con una sensibilidad que apenas supera el 50 %. No obstante esto, es útil para definir FOPs de alto riesgo y entender la dinámica del flujo del FOP y relacionarlo con embolismo paradojal (RMIc con medición de velocidad 3D)[16].
3. Tomografía Computada Cardiaca (TACc): LA TACc puede identificar FOP, sin embargo su sensibilidad también es inferior al de ETE, cercana al 72 %. Igual a lo que ocurre con la RMIc, la TACc puede contribuir al entendimiento de la dinámica de los FOP, con evaluaciones de flujo 3D. Por ejemplo, los pacientes con FOP tienen una patente de flujo específico, que no se observa en los pacientes sin FOP, y, más aún, esta patente de flujo específica se observó más frecuentemente en pacientes con FOP y ACV isquémico criptogénico, que en aquellos con FOP pero sin ACV. Dicha patente de flujo se corrigió después del cierre del FOP[17].

   Datos adicionales pueden ser aportados por la TAC de alta resolución óptica.
4. Eco Doppler trans-craneal (DTC): El DTC es un método sencillo y ampliamente disponible y realizable en la evaluación de pacientes con ACV, para detectar shunts de derecha a izquierda. Se hace casi en simultáneo con el ETE y en pacientes con ACV tiene una alta especificidad y sensibilidad (entre el 80 y 90 %), al detectar la presencia de burbujas en las arterias craneales[1].

Evaluación de riesgo de pacientes con FOP

Varios ECR han evaluado el beneficio de la terapia médica (antiagregación y/o anticoagulación) versus cierre del FOP en pacientes con ACV isquémico, a lo cual me referiré más adelante.

Como se mencionaba anteriormente, no todos los FOP tiene igual riesgo de desarrollar ACV.

Importantemente, a partir de estos ECR, se han hecho análisis de datos y se han identificado 3 subgrupos con diferentes perfiles de beneficios en cuanto a la potencial terapia a aplicar.

Usando un sistema de estratificación de riesgo validado (PASCAL), para ACV asociado a FOP, los pacientes pueden ser clasificados en diferentes categorías de riesgo, teniendo en cuenta: presencia de shunts grandes (más de 20-30 burbujas), o presencia de ASIA, o ambos. Riesgo de embolia paradojal por RoPE score (7 a 10 vs 0 a 6). El score RopE incluye, edad, Diabetes, hábito de fumar, historia de ACV o TIA, imágenes previas de infartos corticales)[18].

Los pacientes pueden ser clasificables en:

I. PROBABLE: RoPE mayor a 7 y elementos de alto riesgo en ETE
II. POSIBLE: Elementos de alto riesgo en ETE pero RopE menor a 7 o elementos de bajo riesgo en

el ETE y RoPE mayor a 7.

III. POCO PROBABLE: Elementos de bajo riesgo en ETE y RopE menor a 7.

Un hallazgo detectado a partir de cálculos de los metaanálisis realizados, los pacientes del grupo PROBABLE, tienen una reducción del 90 % de riesgo relativo de ACV recurrente con el cierre del FOP. Los pacientes del grupo POSIBLE tienen una reducción relativa del 60 % de ACV recurrente con el cierre del defecto; y los pacientes del grupo POCO PROBABLE, no tienen diferencias significativas entre tratamiento médico y cierre del FOP[19].

También se ha utilizado el sistema PASCAL, para evaluar riesgo de desarrollar Fibrilación Auricular (FA) tardía, la cual puede estar más relacionada a efectos de los dispositivos de contacto con el tejido auricular.

Con una media de seguimiento de casi 5 años, los pacientes del grupo PBOBABLE, tuvieron una incidencia de 0.7 % de FA. Los del grupo POSIBLE 1.5 % del incremento del riesgo y los del grupo POCO PROBABLE del 4.4 %[19].

Este sistema de PASCAL es utilizado en muchos centros y puede ayudar a identificar a 6 de cada 10 pacientes que pueden beneficiarse con el cierre del FOP como estrategia de prevención del ACV recurrente.

Es necesario estudiar Trombofilia en pacientes con FOP y ACV…?

Se ha hipotetizado que los pacientes con FOP y Trombofilia tienen más riesgo de ACV y recurrencia de ACV que aquellos sin Trombofilia, planteando que el cierre del FOP podría disminuír ese riesgo, pero permanecería más elevado que aquellos pacientes sin Trombofilia, aún después del cierre. El impacto de la Trombofilia sobre el pronóstico del FOP antes y después del cierre del mismo es incierto, y el estudio de Trombofilia no se hace rutinariamente.

Una revisión y metaanálisis publicado en 2024[21], con 8 estudios evaluados y un total de 3500 pacientes, con un objetivo primario compuesto de recurrencia de ACV y AIT, mostró un incremento de riesgo de ACV/AIT en pacientes con Trombofilia comparados con aquellos sin Trombofilia después del cierre del FOP (OR: 1.42, 95 % IC: 1.01-1.99, I2= 50 %). El análisis de cada ítem por separado (AIT o ACV solos) no mostró rango estadístico.

Más allá de estos datos, no está claro si debemos estudiar Trombofilia sistemáticamente a este grupo de pacientes y futuros estudios son necesarios para caracterizar el riesgo real, el beneficio de cerrar o no el FOP, asi como el tratamiento médico apropiado posterior al cierre para reducir el riesgo de ACV recurrente en este grupo de pacientes.

Evidencia de las distintas estrategias. Cierre de FOP vs tratamiento médico.

La primera generación de estudios clínicos que se realizaron para determinar el beneficio o no del cierre del FOP, fueron realizados entre 2000 y 2017.

Un metaanálisis de 6 ECR, evaluó 3700 paciente (1890 en la rama de cierre del FOP y 1850 en la rama de tratamiento médico), con un seguimiento de casi 5 años y una edad promedio de los pacientes de 46 años. De estos pacientes 93 % habían tenido ACV y 7 % TIA. 45 % de los pacientes tenían un FOP de mediano a gran tamaño y 33 % tenían ASIA. Por la otra rama (tratamiento médico), la mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento médico (86 %) lo habían hecho con antiagregación simple y los que recibieron anticoagulación, estuvieron ampliamente con Warfarina[18].

Este análisis demostró una moderada, pero clínicamente significativa reducción del ACV recurrente en la rama de cierre del FOP (1,09 % en la rama de tratamiento médico vs 0.47 % en la rama de cierre – Hazard ratio 0.41). Si bien esta reducción del 59 % es importante, la reducción absoluta fue moderada, en parte por el bajo número de eventos de la rama de tratamiento médico. Con un NNT para prevenir un evento de ACV a 5 años de 32[18].

En el análisis de seguridad, las complicaciones relacionadas al procedimiento fueron bajas (Hematoma retroperitoneal 1 %, Taponamiento cardíaco 0,17 %), y la incidencia de FA fue 0.5 % en el grupo de cierre vs 0.19 % en el grupo de tratamiento médico (Incremento relativo de 0.31 % por año).

Otra revisión sistemática y metaanálisis publicada casi simultáneamente con la anterior, sobre 5 ERC analizados, con poco más de 3600 pacientes con un seguimiento de 3.7 años, mostró una diferencia en la tasa de recurrencia de ACV criptogénico, con una reducción a favor del cierre de FOP, de 0.53 % vs 1,1 % para la rama de tratamiento médico, por 100 pacientes/año, lo que implica una reducción relativa del 50 %, y una reducción absoluta del riesgo de 2.11

%, con un NNT para prevenir un evento de 46 para los 3.7 años. Cabe aclarar que esta reducción se observó en eventos de recurrencia de ACV, no observándose diferencias significativas en la recurrencia de TIA y todas las causas de mortalidad. Como en la revisión anterior, la aparición de FA ocurrió más frecuentemente en el grupo de cierre de FOP que en el grupo de tratamiento médico, aunque destacan que la mayoría de los eventos (75 %) se resolvieron antes de los 45 días posteriores al cierre[20].

Resumen, recomendaciones y Conclusiones

A modo de resumen y basado en las recomendaciones de la European Stroke Organisation (ESO) (22), se pueden establecer algunas recomendaciones:

1. En pacientes con ACV isquémico y sin una causa obvia, sobre todo en aquellas personas menores de 60 años, se recomienda estudiar la presencia de FOP, aunque es incierto, cual es el algoritmo diagnóstico adecuado para detectar el shunt, debido a la ausencia de un método "gold estándar". Por tal motivo se sugiere establecer algorrtimos locales o institucionales, en base a los métodos disponibles, que pueden consistir en Eco trans-torácico, Eco trans-esofágico, Eco trans-craneal o RMI, priorizando el uso de los 3 primeros.
2. Si el diagnóstico de FOP se ha confirmado por algunos de estos métodos, y en esos estudios iniciales no estaba el Eco trans-esofágico, se recomienda hacerlo para evaluar la anatomía del FOP y la presencia o no de ASIA, datos útiles para establecer el riesgo del FOP.
3. En pacientes con ACV isquémico, entre 18 y 60 años, sin causa evidente, en quienes se confirma la presencia de FOP (ACV asociado a FOP), y si además tienen factores de alto riesgo (ASIA), se recomienda el cierre del FOP más terapia antiagregante por sobre tratamiento médico.
4. En pacientes de 18 a 60 años, con posible o probable ACV relacionado a FOP (clasificación de PASCAL), se recomienda el cierre del FOP más terapia antiagregante por sobre tratamiento médico.
5. En pacientes de 18 a 60 años, con poco probable ACV relacionado a FOP (clasificación de PASCAL), no se recomienda el cierre del FOP.
6. En pacientes con ACV isquémico, mayores de 60 o menores de 18, no existe evidencia para establecer alguna recomendación, tanto de estudio como de tratamiento del FOP y deben manejarse con criterio clínico individualizado.
7. Continúa la incertidumbre sobre los riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante vs antiagregante en pacientes con ACV relacionado a FOP, ya sea en aquellos en los cuales no se realiza el cierre, como en el tratamiento post cierre. Dicha elección debe balancear la disminución de riesgo esperada de cada opción por sobre el incremento del riesgo de sangrado que existe siempre con la terapia anticoagulante sobre la antiagregación.
8. En pacientes con ACV relacionado a FOP, en quienes se les practicó cierre de FOP, es incierto el uso de monitoreo cardíaco a largo plazo (FA).
9. Como terapia antiagregante post cierre, se recomienda hacer doble terapia antiagregante por 3 a 6 meses, y continuar de forma indefinida con antiagregación simple posterior a ese período inicial.

Como conclusión, se puede establecer que hay evidencia para estudiar la presencia de FOP en pacientes con ACV isquémico, jóvenes (menos de 60), sin otra causa evidente del evento. En aquellos en los cuales se detecta el defecto, sobre todo si tiene elementos clínicos de alto riesgo o se clasifican como posible o probable de acuerdo a la clasificación PASCAL (defecto grande, presencia de ASIA, Score de RoPE, etc), se recomienda el cierre del defecto por sobre el tratamiento médico a largo plazo, adicionando doble terapia antiagregante 3 a 6 meses post cierre y antiagregación simple a largo plazo.

Quedan como puntos a definir, el tipo de estudios o algorritimo adecuado a seguir en la evaluación inicial del paciente; si se estudian sistemáticamente a pacientes menores de 18 o mayores de 60, con ACV de causa no filiada; la utilidad de la terapia anticoagulante (AVK o DOAC) en este escenario; la duración de la terapia antiagregante post cierre de FOP y el manejo de paciente que no acceden al cierre de FOP.

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

Bibliografía

1. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciatella P, Hildick-Smith D, Gaita F, Toni D, Kyrle P, et al; Evidence Synthesis Team. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale General approach and left circulation thromboembolism. Eur Heart J. 2019;40:3182–3195. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649
2. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M,Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45: 2160-223.
3. Larrue V, Berhoune N, Massabuau P, Calviere L, Raposo N, Viguier A, Nasr N. Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. Neurology. 2011;76:1983–1988 doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e5517.
4. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL. Cryptogenic Stroke: Research and Practice. Circ Res 2017; 120: 527-540 [PMID: 28154102 doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308447]
5. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. N Engl J Med 2007; 357: 2262-2268 [PMID: 18046029 doi: 10.1056/NEJMoa071422].
6. Katsanos AH, Bhole R, Frogoudaki A, Giannopoulos S, Goyal N, Vrettou AR, Ikonomidis I, Paraskevaidis I, Pappas K, Parissis J, et al. The value of transesophageal echocardiography for embolic strokes of undetermined source. Neurology. 2016;87:988–995. doi: 10.1212/WNL.0000000000003063.
7. Shah P, Jimenez-Ruiz A, Gibson A, Vargas-González JC, Bres-Bullrich M, Bagur R, Sposato LA. Association between acute myocardial infarction and death in 386 patients with a thrombus straddling a patent foramen ovale. Int J Cardiol. 2021;342:1–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.07.007.
8. Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: a topical review. Stroke. 2018;49:1541–1548. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018153.
9. Mas JL, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Carroll JD, Chatellier G, Derumeaux G, Furlan AJ, Herrmann HC, Jüni P, et al. Association of atrial septal aneurysm and shunt size with stroke recurrence and benefit from patent foramen ovale closure. JAMA Neurol. 2022;79:1175–1179. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.3248.
10. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. Circulation. 2005;112:1063–1072. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524371.
11. Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. J Am Soc Echocardiogr. 2004;17:231–233. doi: 10.1016/j.echo.2003.12.003
12. Goel SS, Tuzcu EM, Shishehbor MH, de Oliveira EI, Borek PP, Krasuski RA, Rodriguez LL, Kapadia SR. Morphology of the patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. Am J Cardiol. 2009;103:124–129. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.036.
13. 13) Hołda MK, Koziej M, Hołda J, Piątek K, Tyrak K, Chołopiak W, et al. Atrial septal pouch Morphological features and clinical considerations. Int J Cardiol. 2016;220:337–342. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.141.
14. Hołda MK, Krawczyk-Ożóg A, Koziej M, Sorysz D, Hołda J, Dudek D, et al. Left-sided atrial septal pouch is a risk factor for cryptogenic stroke. J Am Soc Echocardiogr. 2018;31:771–776. doi: 10.1016/j.echo.2018.01.023.
15. Khan R, Karim MN, Hosseini F, Fine N. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography with contrast for detection of right-to-left shunt: a systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol. 2022;38:1948–1958. doi: 10.1016/j.cjca.2022.08.007.
16. Pöyhönen P, Kuusisto J, Pirinen J, Räty H, Lehmonen L, Paakkanen R, Martinez-Majander N, Saeed S, Gerdts E, Putaala J, et al. Orientation of the atrial septum to the inferior vena cava may contribute to the persistent patency of the foramen ovale. Cardiology. 2022;147:169–178. doi:10.1159/000522017.
17. Rigatelli G, Zuin M, Adami A, Aggio S, Lanza D, d'Elia K, Braggion G, Russo M, Mazza A, Roncon L. Left atrial enlargement as a maker of significant high risk patent foramen ovale. Int J Cardiovasc Imaging. 2019;35:2049–2056. doi: 10.1007/s10554-019-01666-x.
18. Kent DM, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Carroll JD, Chatellier G, Derumeaux G, Furlan AJ, Herrmann HC, Jüni P, et al. Heterogeneity of treatment effects in an analysis of pooled individual patient data from randomized trials of device closure of patent foramen ovale after stroke. JAMA. 2021;326:2277–2286. doi: 10.1001/jama.2021.20956.
19. Luciano A. Sposato, MD, MBA; Catherine S.W. Albin, MD; Mitchell S.V. Elkind, MD, MS; Hooman Kamel, MD, MS; Jeffrey L. Saver, MD; on behalf of the Roundtable of

Academia and Industry for Stroke Prevention (RAISE) 2022*. Patent Foramen Ovale Management for Secondary Stroke Prevention: State-of-the-Art. Appraisal of Current Evidence. Stroke. 2024;55:00–00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.040546.

20. George Ntaios, MD; Vasileios Papavasileiou, MD; Dimitrios Sagris, MD; Konstantinos MakaritClosure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack. Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2018;49:412-418. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020030.)

21. Xue Yang Lim, Nicholas Lx Gao, Wynne Yu Lee, Jia Hui Neo, Alethea He Tan, Ching- Hui Sia, Vijay K Sharma , Leonard Ll Yeo , Yinghao Lim, Chee Yen Lin, Jamie Sin Yi Benjamin to Yan. Patent foramen ovale closure in ischemic stroke patients with and without thrombophilia: a systematic review and meta-analyses. J Thromb Thrombolysis 2024 ;57(6):947-958. doi: 10.1007/s11239-024-02990-3

22. Valeria Caso , Guillaume Turc , Azmil H Abdul-Rahim, Pedro Castro, Salman Aussain, Avtar Lal, Heinrich Mattle, Eleni Korompoki , Lars Søndergaard, Danilo Toni, Silke Walter and Christian Pristipino. European Stroke Organisation Guidelines on the diagnosis and management of Patent Foramen Ovale(PFO) after stroke. European Stroke Conference, Basel, 16.05.2024

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

La apasionante aventura de la Hemostasia

The Thrilling Adventure of Haemostasis

Alicia Noemí Blanco.

Departamento de Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

alicia.blanco@gmail.com

CONFERENCIA ROUVIER

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
95-109, 2026

Palabras claves: laboratorio de hemostasia, desórdenes hemorrágicos, inhibidores adquiridos.

Keywords: haemostasis laboratory, bleeding disorders, acquired inhibitors.

La aventura no consiste únicamente en desafiar montañas, desiertos, ríos u océanos. También habita en la curiosidad, en el arte y en la ciencia que nos invitan a explorar el mundo y, al mismo tiempo, a descubrir quienes somos en él. Atreverse a aprender, descubrir, crear, compartir y vivir con todos los sentidos es una aventura apasionante.

Introducción

Hipócrates y Aristóteles ya conocían que la sangre coagulaba. En los siglos XVI y XVII se documentó la presencia de coágulos en individuos vivos; a comienzos del siglo XVIII se vinculó la coagulación con la hemostasia, y en el XIX se reconoció su papel esencial para prevenir complicaciones hemorrágicas y trombóticas. A principios del siglo XX Morawitz formuló la teoría "clásica" de la coagulación; sin embargo, la era moderna comenzó en la década de 1940, cuando Owren observó que dicha teoría no permitía explicar la diátesis hemorrágica observada en una paciente. A partir de allí se identificaron los distintos factores de la coagulación[1]. El mecanismo de la cascada fue propuesto en 1964 por MacFarlane, casi simultáneamente con Davie & Ratnoff, desencadenando investigaciones que permitieron profundizar en el conocimiento de los inhibidores naturales y del mecanismo fibrinolítico. El modelo celular de la coagulación, postulado por Hoffman en 2001, representó un avance sustancial en la comprensión conceptual de la hemostasia. Más recientemente, Yong & Toh[2] han propuesto el modelo convergente, que integra la coagulación con la inmunidad innata y la inflamación, ampliando la visión más allá de las plaquetas, los factores e inhibidores de la coagulación. Este enfoque ofrece un marco conceptual integrador para interpretar la fisiopatología y abordar los desafíos diagnósticos.

La evolución de los conceptos relacionados con la hemostasia permite vislumbrar porqué aventurarse en el diagnóstico de los trastornos que afectan sus múltiples mecanismos es un desafío tan complejo como apasionante.

Una aventura científica, construida a partir de fragmentos, hallazgos, casualidades y causalidades que permite revelar la extraordinaria complejidad de la hemostasia.

Los invito a repasar la evolución de algunos de los múltiples aspectos relacionados al laboratorio de hemostasia y su impacto en el diagnóstico de las alteraciones hemorrágicas y trombóticas. Nos referiremos a:

- Hemofilia y mujer: hacia un nuevo paradigma
- Enfermedad de von Willebrand: avances, desafíos y perspectivas
- Inhibidores adquiridos de la coagulación: diversos escenarios, múltiples retos

En todos estos temas queda de manifiesto que el diagnóstico de las alteraciones de la hemostasia trasciende la mera la aplicación de técnicas de laboratorio. Constituye un proceso complejo que requiere integrar el conocimiento biológico, el rigor metodológico y el juicio clínico. Esto implica seleccionar los métodos y reactivos más apropiados, con pleno conocimiento de sus ventajas y limitaciones analíticas; controlar rigurosamente las variables preanalíticas y analíticas; interpretar los resultados en el contexto clínico, considerando los diagnósticos diferenciales, las posibles interferencias y las fuentes de error; y mantener una comunicación permanente entre los profesionales de laboratorio y el equipo médico, con el propósito de garantizar un diagnóstico preciso y contribuir a la elección de la estrategia terapéutica más adecuada.

Hemofilia y mujer: hacia un nuevo paradigma

Analicemos los desafíos diagnósticos de las mujeres con anomalías de los genes *F8* y *F9* en su condición de heterocigotas para el defecto.

Es preciso considerar dos escenarios que condicionan la aproximación diagnóstica:

- Mujeres portadoras obligadas del alelo patogénico por ser hijas de hemofílicos o ser madres de más de un varón afectado (no gemelos) o presentar antecedentes familiares maternos de hemofilia.
- Mujeres potencialmente portadoras del alelo patogénico por ser madres de un varón hemofílico sin antecedentes familiares conocidos o ser familiares por línea materna de pacientes hemofílicos. Estas son las mujeres que requieren diagnóstico y representan un desafío.

El principal inconveniente es que, en portadoras del gen anómalo, la actividad coagulante de los factores VIII (FVIII) o IX (FIX) puede presentar niveles similares a los de las mujeres no portadoras, debido a la expresión variable del alelo anómalo. En consecuencia, la actividad coagulante, considerada en forma aislada, no constituye un criterio suficiente para identificarlas.

En los años setenta no se disponía de métodos que permitieran establecer el diagnóstico con certeza; por ello, coexistían diferentes estrategias. Con el propósito de unificar criterios, la Organización Mundial de la Salud, a solicitud de la Federación Mundial de la Hemofilia, redactó en 1976 un memorándum sobre el tema. El documento recomendaba estimar la probabilidad de que una mujer fuera portadora del gen de la hemofilia y lo transmitiera a su descendencia, combinando la probabilidad derivada de los antecedentes familiares, según las leyes de Mendel, con la información aportada por los estudios de laboratorio.

En 1979, siguiendo estas recomendaciones, comenzamos a medir la actividad del FVIII junto con el antígeno del factor von Willebrand (VWF:Ag), o la actividad del FIX junto con su antígeno (FIX:Ag), en mujeres familiares de hemofílicos A o B, respectivamente, y en mujeres sin alteraciones, consideradas como grupo control.

Con estos parámetros, medidos en el plasma de las potenciales portadoras, se estimaba la función discriminante (log actividad/antígeno) y la probabilidad relativa de ser portadora o no, según la distribución de dicha función en los grupos de referencia: portadoras obligadas y controles. Esta probabilidad relativa, combinada con la estimada a partir de los antecedentes familiares, permitía calcular la probabilidad de ser portadora del gen anómalo, mejorando así la orientación diagnóstica[3].

Los avances tecnológicos permitieron, en 1984, clonar la secuencia de cDNA de los genes *F8* y *F9*. A partir de ello, se identificaron sondas intra y extragénicas que demostraron ser útiles como marcadores de los genes anómalos, pese al riesgo de recombinación[4, 5].

En una cohorte local, se analizó la informatividad y la utilidad de los siguientes polimorfismos (RFLP):

- RFLP/BclI - sonda intragénica p114.12 y RFLP/TaqI - sonda polimórfica extragénica St14, para hemofilia A
- RFLP/TaqI - sonda genómica (exones b, c y d) para hemofilia B.

La sonda St14 mostró alta informatividad en hemofilia A, a diferencia de la sonda genómica en hemofilia B[6]. Además, se detectaron variaciones étnicas de los RFLP/TaqI - sonda extragénica St14 (DXS52), en comparación a lo observado en población de origen

exclusivamente europeo. También se identificaron otros sitios polimórficos adicionales en bandas generalmente constantes, que dieron lugar a sistemas alélicos adicionales en familias con ascendencia de pueblos originarios[7]. La integración de estos estudios con el análisis genealógico y los datos biológicos implicó una estimación más precisa del riesgo de portar el gen hemofílico.

La evolución de las tecnologías de genética molecular permite hoy el cribado completo de los genes *F8* o *F9* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación de Sanger, o secuenciación de nueva generación (NGS). La identificación de variantes causales de hemofilia A o B posibilita, en los casos informativos, el diagnóstico de certeza y el asesoramiento genético de las mujeres con riesgo de ser portadoras del defecto. Además, contribuye a definir la biología de la enfermedad, diagnosticar casos complejos, predecir el riesgo de desarrollar inhibidores y realizar el diagnóstico prenatal[8]. Esta tarea es llevada a cabo en el Laboratorio de Genética Molecular de la Hemofilia-IMEX-CONICET de la Academia Nacional de Medicina.

Un aspecto de interés ha sido definir si existe correlación fenotipo-genotipo en mujeres portadoras del gen hemofílico. Estas mujeres presentan una marcada variabilidad en los niveles de actividad de FVIII o FIX, así como en la expresión del fenotipo hemorrágico, que podría correlacionarse con la actividad coagulante. Los niveles bajos (<50 UI/dL) pueden explicarse por variaciones genéticas en *F8* o *F9*, anomalías numéricas o estructurales del cromosoma X, o por mecanismos epigenéticos, como la inactivación sesgada del cromosoma X (XCI). Hay evidencias de que la inactivación sesgada modula los niveles plasmáticos de los factores (FVIII o FIX) y se refleja en el fenotipo hemorrágico[9].

Actualmente existe un reconocimiento creciente de que las mujeres y niñas no deben ser consideradas únicamente transmisoras de la enfermedad, sino pacientes con riesgo de manifestaciones hemorrágicas clínicamente relevantes. Este cambio de paradigma demanda atención especializada multidisciplinaria que permita reducir el subdiagnóstico, reconocer y tratar complicaciones como el sangrado menstrual abundante y brindar un asesoramiento genético y reproductivo integral[10].

El diagnóstico debe considerar la sospecha clínica, la historia familiar y las pruebas de laboratorio, incluyendo el estudio genético molecular (genotipo) y las pruebas de actividad de FVIII o FIX (fenotipo); reforzando la importancia de un enfoque multidisciplinario y de una interacción fluida entre el laboratorio y el equipo médico. Se considera hemofilia en una mujer cuando los niveles plasmáticos de FVIII o FIX se hallan disminuidos (<40 UI/dL), clasificándose según la actividad en leve (>5 <40 UI/dL), moderada (1-5 UI/dL) o severa (<1 UI/dL)(11). Además, se recomienda medir la actividad de FVIII, por ambos métodos, coagulométrico y cromogénico o de FIX antes de cirugía, embarazo o parto, es decir, en circunstancias de alto riesgo de sangrado[12].

Lamentablemente, a pesar de los adelantos registrados, persiste el retraso diagnóstico por la percepción de que la hemofilia "solo afecta a varones".

Enfermedad de von Willebrand: avances, desafíos y perspectivas

La enfermedad de von Willebrand (VWD), producto de una deficiencia y/o disfunción del factor de von Willebrand (VWF), es considerada el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, con una prevalencia de hasta 1% en la población general, según estudios epidemiológicos[13].

La primera descripción de la enfermedad por Erik von Willebrand en 1926, a la que denominó pseudohemofilia, marcó el inicio de una aventura científica que continúa hasta nuestros días. Entre los principales hitos diagnósticos de este recorrido se destacan la posibilidad de determinar el FVIII; la identificación del VWF como una proteína diferente del FVIII, su cuantificación funcional (cofactor de la ristocetina-VWF:RCo) e inmunológica (VWF:Ag), el revelado de su patrón multimérico, la determinación del propéptido (VWFpp) y los nuevos ensayos de actividad (VWF:CB, VWF:GP1bM, VWF:GP1bR); la clonación del gen *VWF*, permitiendo estudios genético moleculares; así como la publicación de varios consensos y recomendaciones para su diagnóstico y manejo clínico[13].

La VWD es debida a alteraciones del VWF de tipo cuantitativas parciales (VWD1) o severas (VWD3), así como a alteraciones cualitativas (VWD2). Se clasifica en tipos y subtipos según las características del defecto (ver cuadro), algunos de los cuales están pendientes de aprobación por el Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH[14].

Table 1. Clasificación de la Enfermedad de von Willebrand

Tipo	Subtipos	Características
VWD1		Deficiencia parcial de VWF (60-70% de los casos)
	1	VWF 30-50% y clínica de sangrado
	1	VWF <30%
	1-C	Aumento de depuración
VWD2		Deficiencia cualitativa (25-30% de los casos)
VWD2A		Disminución de la unión a plaquetas (GPIbα), disminución selectiva de HMWM e IMWM
	2A-Grupo 1	Defecto de multimerización
	2A-Grupo 2	Aumento de depuración
VWD2B		Aumento de la afinidad VWF↔ GPIbα
	2B-I	Ausencia de HMWM
	2B-II	Presencia de HMWM
VWD2M		Disminución de la unión a plaquetas o a colágeno sin disminución de HMWM
	2M-P	Defecto en la unión a plaquetas
	2M-C	Defecto en la unión a colágeno
VWD2N		Disminución de la afinidad VWF ↔ FVIII
VWD3		Virtual deficiencia completa de VWF (1-2% de los casos)

FVIII: factor VIII; GPIbα: glicoproteína I b alfa; HMWM: multímeros de alto peso molecular; IMWM: multímeros de peso molecular intermedio; VWF: factor von Willebrand.

El diagnóstico se basa en la caracterización del fenotipo clínico y del fenotipo de laboratorio, con evaluación del FVIII y del VWF, pruebas funcionales de respuesta a desmopresina (DDAVP: 1-desamino-8-D-arginina vasopresina) y, eventual análisis genotípico para diferenciar VWD de sus fenocopias (P-VWD, Hemofilia A leve) o dilucidar casos complejos[13, 15].

- Registro y descripción de los fenotipos clínicos y de laboratorio

Hacia fines de los años setenta estudiábamos FVIII, VWF:RCo y VWF:Ag en aquellos individuos con clínica compatible con VWD, comenzando el registro y descripción de los fenotipos clínicos y de laboratorio de la cohorte local[16].

Hasta el año 2017 habíamos registrado 2.474 casos compatibles con VWD, la mayoría (83,2%) con variantes cuantitativas (a la luz de la clasificación actual VWD1 93,6%; VWD1severo 1,5%; VWD1-C 0,4%; VWD3 1,6%). El 16,8% restante presentaba variantes cualitativas (VWD2M 21,9%; VWD2B 10,3%; VWD2A 8,4%; VWD2N 3,4%) y casos con diagnóstico incompleto. El registro incluía además 2 pacientes con alteración del gen *GP1BA*, es decir VWD tipo plaquetario (PT-VWD) y 6 con síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS). Presentando los VWD3, VWD2A y VWD2B la mayor frecuencia de hemorragias graves. La prueba de respuesta a la DDAVP, la relación propéptido (VWFpp)/VWF:Ag, el patrón multimérico, las pruebas de agregación plaquetaria con ristocetina (RIPA) y los estudios genotípicos mostraban ser útiles para diagnosticar casos con aumento de depuración o ganancia de función, sin olvidar la presentación clínica, los antecedentes familiares y la inclusión de estudios complementarios como pruebas de mezclas para evidenciar presencia de inhibidores ante, por ejemplo, la sospecha de AVWS[16].

La incorporación de los estudios genotípicos[17] permitieron diferenciar VWD de sus fenocopias (VWD 2B de PT-VWD y VWD 2N de hemofilia A leve), identificar variantes genéticas y postular mecanismos fisiopatológicos. Contribuir además al diagnóstico de casos complejos de VWD 2A, 2B, 2M o casos en los cuales se identifican más de una variante del gen *VWF*; así como casos de VWD combinados con

alteraciones de la hemostasia como Hemofilia A o B, entre otras.

La posibilidad de defectos coexistentes, así como de defectos adquiridos, debe considerarse en aquellos pacientes con discrepancias fenotipo-genotipo o con hallazgos de laboratorio discordantes respecto de sus antecedentes clínicos personales y/o familiares.

Gracias al registro de pacientes, hemos podido evaluar el riesgo de complicaciones hemorrágicas perioperatorias y la respuesta al tratamiento con DDAVP en situaciones especiales.

Con el propósito de identificar marcadores predictivos de hemorragia perioperatoria grave en pacientes con VWD1, registramos las complicaciones perioperatorias previas al diagnóstico y los parámetros analíticos de 311 pacientes sometidos a 498 intervenciones quirúrgicas. Los pacientes con VWF:RCo < 30 UI/dL y aquellos con VWF:RCo 30-50 UI/dL con clínica de sangrado presentaron una incidencia similar de hemorragias perioperatorias graves (32,6% vs. 24,8%, respectivamente). La tendencia hemorrágica fue independiente del ISTH-BAT (herramienta de evaluación de sangrado), del número de focos hemorrágicos, del grupo sanguíneo O, de la edad, del sexo, de los antecedentes familiares positivos y de los niveles de FVIII y de VWF:RCo. Las cesáreas y las adenotonsilectomías registraron la mayor frecuencia de hemorragias graves (24,6% y 22,3%, respectivamente), mientras que los antecedentes de sangrado post extracción dental podrían estar asociados a un mayor riesgo de hemorragia grave[18].

En relación con el uso de DDAVP en embarazadas con actividad de VWF disminuida y antecedentes hemorrágicos, no observamos efectos adversos maternos ni neonatales, incluidos aquellos casos expuestos al fármaco durante el primer trimestre. Tampoco se registraron complicaciones relacionadas con la anestesia epidural. Aunque la hemorragia posparto se presenta en una proporción reducida de mujeres con VWD, no es posible predecir quién la sufrirá. Por ello, la DDAVP debe considerarse una opción terapéutica válida en pacientes con complicaciones hemorrágicas[19].

El tratamiento de la VWD en pediatría supone también un desafío. Analizamos la respuesta biológica y clínica a la DDAVP en una cohorte local (n=214; media 11 años; 65% niñas) con VWD1 y antecedentes de hemorragias. La mayoría de los niños (93,4%) mostraron buena respuesta post-infusión. Sin embargo, aquellos con VWF <30 UI/dL exhibieron mayor riesgo de respuesta inadecuada (9/26) que el resto (18/188). En 68 niños, se evaluó la respuesta clínica, es decir la capacidad de la DDAVP para para detener la hemorragia (menorragia, hemorragias mucocutáneas, hemartrosis) o prevenir el sangrado post-quirúrgico (adenotonsilectomía, cirugía mayor y menor, procedimientos dentales). No se observaron eventos adversos graves. El tratamiento fue eficaz con una única dosis de DDAVP y sin necesidad de terapia antifibrinolítica, excepto en el caso de una niña con hemorragia grave durante la menarquia que requirió terapia de sustitución. La DDAVP mostró ser un tratamiento seguro, eficaz y asequible, por lo que debería promoverse un uso más generalizado, especialmente en los países en desarrollo con menores recursos[20].

Nuestro objetivo es aunar esfuerzos para concretar un registro de VWD de alcance latinoamericano, con el propósito de conocer su prevalencia, sus características y los tratamientos utilizados en la región[21]. Esperamos que los distintos países se sumen a este proyecto observacional, multicéntrico, prospectivo y retrospectivo, orientado a la recopilación de datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio.

- Laboratorio-nuevos enfoques diagnósticos

Tomando en consideración las nuevas metodologías, las recomendaciones internacionales[13,22,23] y las opiniones de expertos sustentadas por ensayos de calidad externos EQA[24] nos planteamos la adecuación del algoritmo de estudio para VWD.

El objetivo del proyecto (PICT-2018-0278) fue evaluar y aplicar metodologías que permitieran detectar alteraciones en sitios funcionales de unión a ligandos de la molécula VWF y determinar su aporte a un algoritmo diagnóstico más eficiente, diseñado según las características de la enfermedad a nivel regional y ajustado a la disponibilidad de recursos para promover un uso racional de los mismos y un manejo clínico adecuado.

Se analizó una cohorte prospectiva, reclutada entre 2021 y 2024, de 691 individuos (76% mujeres) con historia personal o familiar de sangrado y sospecha de VWD. En la evaluación clínica se estimó el ISTH-BAT como medida objetiva de sangrado. Se excluyeron del análisis los individuos con alteraciones de la coagulación, la fibrinolisis o la función

plaquetaria. Observamos que la incorporación de pruebas funcionales, como la determinación de la actividad basada en la capacidad de unión al colágeno tipo III (VWF:CB3), incrementó el diagnóstico o la sospecha de defectos. La determinación, en casos seleccionados, de la actividad del VWF por unión a la glicoproteína Ib mutada (VWF:GPIbM) con ganancia de función, mejoró no solo la detección, sino la caracterización del defecto. Asimismo, la combinación de la prueba de respuesta a la DDAVP o a concentrados de VWF con la determinación del propéptido (VWFpp) permitió sospechar y confirmar un aumento de depuración en los subtipos 2B y 1C. Finalmente, el análisis genético, en casos seleccionados, contribuyó a confirmar el diagnóstico de posibles defectos 1C, 2A, 2B, 2M, 2N, así como de casos con discrepancias fenotipo-genotipo o herencia compleja.

A partir de la fenotipificación clínica y de laboratorio de los individuos de la cohorte, en base a un algoritmo previo, y considerando el impacto de la actividad VWF:CB3 y de la prueba de RIPA a dosis bajas (sub-umbrales), junto con pruebas complementarias como VWFpp, patrón multimérico, VWF:GPIbM, análisis genético, respuesta a DDAVP o a concentrados de VWF, propusimos un nuevo algoritmo diagnóstico, adaptado a la realidad local, orientado a sostener en el tiempo el diagnóstico, la caracterización y el tratamiento de la VWD.

• Algoritmo

Frente a un individuo con sospecha fundada de VWD se plantea evaluar en primera instancia: FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo y RIPA a dosis de 1,2 mg/mL ($RIPA_{estándar}$) y 0,7 mg/mL ($RIPA_{db}$), calculando los cocientes VWF:RCo/VWF:Ag y FVIII/VWF:Ag.

- Si con $RIPA_{db}$ hiperagrega, realizar prueba de mezclas y genotipo; si el defecto es a expensas de plasma, sospechar VWD2B y evaluar variante en *VWF*; si el defecto es a expensas de plaquetas, sospechar VWD plaquetario (PT-VWD) y evaluar variante en *GPBIA*
- Si VWF:RCo/VWF:Ag <0,7, sospechar 2A/2B/2M y completar el estudio con pruebas complementarias; evaluar VWF:CB3; si VWF:CB3/VWF:Ag <0,7 considerar posible VWD 2A/2B/2M-C y completar el estudio con pruebas complementarias
- Si FVIII/VWF:Ag <0,7, sospechar VWD 2N y realizar análisis genético *(VWF)* para diferenciarlo de Hemofilia A *(FVIII)*
- Frente a un fenotipo hemorrágico sin otra alteración, evaluar VWF:CB3; si VWF:CB3/VWF:Ag <0,7 sospechar VWD 2A/2B/2M-C y completar el estudio con pruebas complementarias
- Evaluar la respuesta a DDAVP:
  a) en VWD1 es útil para definir una opción terapéutica y si se observa incremento de depuración considerar posible VWD1C y complementar con VWFpp y/o genotipo
  b) en casos seleccionados de VWD2 permite evidenciar depuración y definir una eventual opción terapéutica
- Evaluar la respuesta a concentrados de VWF es útil en VWD3 para definir una opción terapéutica o revelar una respuesta inadecuada; o ante la sospecha de AVWS (respuesta insuficiente, depuración aumentada)
- Si se sospecha presencia de inhibidores (aloanticuerpos o autoanticuerpos) evaluar la corrección de la/s prueba/s alterada/s mediante estudios de mezclas con normal.

Pruebas complementarias: VWFpp, multímeros, VWF:GPIbM, genotipo, según los casos.

La evolución de las pruebas de laboratorio, junto con la incorporación del análisis genético como herramienta clave, especialmente en fenotipos complejos o atípicos, ha permitido no solo mejorar el diagnóstico, sino también profundizar en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos[15]. Esto contribuye a la elección y el seguimiento de tratamientos adecuados, y constituye un avance en el manejo de la VWD. Si bien los episodios hemorrágicos constituyen su rasgo distintivo; al tratarse de un trastorno crónico, puede tener repercusiones psicológicas y socioeconómicas, así como observarse trastornos adicionales particularmente en las mujeres, lo que hace necesario un abordaje integral donde la estrecha interacción médico↔laboratorio tiene un rol clave[25].

• Alteraciones adquiridas del VWF

Las alteraciones adquiridas constituyen el denominado síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS). Se trata de un trastorno poco frecuente, caracterizado por defectos cuantitativos o cualitativos del VWF, originado por distintos mecanismos fisiopatológicos dependiendo de la enfermedad

subyacente, entre ellos la presencia de anticuerpos neutralizantes o no neutralizantes, la adsorción a superficies celulares anómalas o neoplásicas y la proteólisis aumentada[26].

En la mayoría de los casos se asocia con trastornos linfoproliferativos, mieloproliferativos, cardiovasculares, autoinmunes u otros[26]. Aunque la hemorragia constituye su manifestación clínica principal, también se han descrito complicaciones trombóticas, particularmente en trastornos mieloproliferativos.

Hacia fines de la década de 1980 comenzamos a detectar niveles intraplaquetarios disminuidos de VWF:Ag y fibrinógeno en pacientes con desórdenes mieloproliferativos, con mayor frecuencia en trombocitemia esencial y policitemia vera, probablemente como consecuencia de la activación plaquetaria y la liberación in vivo de sus componentes. Asimismo, observamos anomalías de la función plaquetaria y del complejo FVIII/VWF. Sin embargo, solo una minoría de los casos presentó complicaciones hemorrágicas, lo que sugiere que los defectos observados in vitro son más frecuentes que las manifestaciones clínicas[27, 28].

En 2002 reportamos la experiencia reunida sobre los hallazgos clínicos y de laboratorio de 99 individuos con desórdenes mieloproliferativos y otras enfermedades hematológicas. En esa cohorte el 75% de los casos se asoció a desórdenes mieloproliferativos y, en la mayoría (68%), se observaron alteraciones compatibles con VWD2. Los trastornos hemorrágicos (38% de los casos, con predominio en mujeres) no se asociaron, en la mayoría de los casos, a trastornos mieloproliferativos; por el contrario, en los pacientes con estos trastornos se registraron manifestaciones trombóticas, en su mayoría microvasculares y arteriales. En los trastornos mieloproliferativos el AVWS parece constituir principalmente un hallazgo de laboratorio. En cambio, en los casos no asociados a alteraciones mieloproliferativas suele manifestarse con síntomas hemorrágicos graves[29].

- AVWS-Laboratorio

Los estudios de laboratorio son claves para evidenciar las alteraciones del VWF, aunque no siempre permiten evidenciar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes[26].

Aunque poco frecuentes, algunos casos de AVWS se deben a la presencia de inmunoglobulinas. Los anticuerpos, pueden neutralizar casi por completo la actividad del VWF y afectar también la detección del VWF:Ag y la actividad del FVIII, dando lugar a un fenotipo clínico severo con compromiso hemorrágico y riesgo de vida en la edad adulta. Por otra parte, un fenotipo de laboratorio compatible con VWD tipo 1C en función de la respuesta anómala a la DDAVP, en ausencia de variantes patogénicas y asociado a MGUS, sugiere AVWS. En este caso, la combinación de la respuesta a la DDAVP y al concentrado de VWF evidenciando un aumento de la depuración y una posible proteólisis tanto del VWF endógeno como del exógeno, sumada a la capacidad de unión al VWF de la inmunoglobulina aislada, permite proponer la formación de inmunocomplejos como mecanismo responsable del fenotipo clínico y de laboratorio.

La adsorción del VWF a células anómalas constituye otro mecanismo posible del trastorno adquirido. En estos casos, los parámetros de FVIII/VWF pueden mostrar un perfil compatible con VWD1 y normalizarse tras la remoción del tumor o después de una esplenectomía, como puede ocurrir en la enfermedad de Gaucher. La demostración del VWF unido a las células anómalas contribuye a esclarecer el mecanismo fisiopatológico subyacente.

Otro escenario, relevante por su frecuencia, es el aumento de la proteólisis secundario a la exposición a altas fuerzas de cizallamiento, mediada por ADAMTS13 u otras proteasas, como la plasmina. Este fenómeno se observa en pacientes con estenosis aórtica, otras valvulopatías o sometidos a soporte circulatorio mecánico y se caracteriza por disminución de los multímeros de alto peso molecular y alteración de la actividad del VWF.

Los diferentes mecanismos patogénicos requieren abordajes terapéuticos específicos y deben considerarse en función del trastorno subyacente. La posibilidad de AVWS debería plantearse especialmente en dos contextos: 1) pacientes con hemorragias y defectos del VWF, sin antecedentes personales o familiares de una alteración hereditaria; y 2) pacientes con trastornos asociados al AVWS que serán sometidos a procedimientos de alto riesgo hemorrágico.

Dado que el AVWS suele estar subdiagnosticado, la sospecha clínica temprana y la confirmación por el laboratorio son esenciales para iniciar un tratamiento adecuado, atenuar el impacto de la enfermedad de base y prevenir complicaciones graves.

Inhibidores adquiridos de la coagulación: diversos escenarios, múltiples retos

La detección de aloanticuerpos o autoanticuerpos específicos, contra factores de la coagulación o contra el VWF, así como de inhibidores de interferencia constituye un importante desafío diagnóstico. La demostración de un efecto inhibitorio mediante la prueba de mezcla no es suficiente para establecer su naturaleza. Por ello, la ausencia de una caracterización adecuada del inhibidor puede dar lugar a falsos positivos o falsos negativos y conducir a un diagnóstico diferencial erróneo. La interpretación correcta de los hallazgos requiere conocer las diferencias entre los dos tipos de inhibidores y su comportamiento en las pruebas de laboratorio[30, 31].

- Inhibidores de interferencia

Son inmunoglobulinas (como el inhibidor lúpico) o sustancias (heparina/heparinoides, PDF/pdf, PIVKAS, moléculas anómalas) que no bloquean un factor en particular, sino que interfieren una o varias vías de la coagulación. Estos inhibidores pueden asociarse con diferentes situaciones clínicas, incluyendo ausencia de síntomas, sangrado, trombosis y/o complicaciones obstétricas.

- Inhibidores específicos

Son anticuerpos que reconocen de modo específico un factor y neutralizan su función al unirse al sitio activo de la enzima o a regiones funcionales claves; por ello, se consideran anticuerpos específicos neutralizantes. Los aloanticuerpos se desarrollan en respuesta a la terapéutica sustitutiva en pacientes con deficiencia congénita del factor, al no reconocer el factor exógeno administrado. Los autoanticuerpos, dirigidos contra antígenos propios, son consecuencia de desórdenes autoinmunes. Ambos son defectos raros y se asocian con manifestaciones clínicas diversas y morbimortalidad significativa, que requiere instaurar sin demora el tratamiento correspondiente.

La correcta caracterización es esencial para establecer el diagnóstico diferencial y orientar el manejo clínico.

Existen, además, anticuerpos específicos no neutralizantes que no inhiben la actividad funcional del factor y, por lo tanto, no se consideran inhibidores. Sin embargo, pueden formar inmunocomplejos que aceleran su depuración, disminuyen su concentración plasmática y ocasionan un déficit mediado por anticuerpos.

La detección del efecto inhibitorio se basa en una o varias pruebas de coagulación alteradas que no corrigen con la adición de plasma normal. Una vez detectado el defecto, es necesario caracterizar el tipo de inhibidor y evaluar posibles contaminantes, interferencias o defectos concomitantes. Confirmada la presencia de un inhibidor específico contra un factor determinado, puede determinarse su título.

La gran variabilidad en la sensibilidad y especificidad de los reactivos puede dar lugar a falsos negativos o positivos, por lo que se trata de un diagnóstico complejo que exige pruebas apropiadas y su correcta interpretación por profesionales con experiencia. Cabe destacar que las pruebas de rutina (TP, TTPA, TT), aun utilizando reactivos sensibles, no detectan alteraciones del factor XIII.

Si bien los algoritmos diagnósticos son útiles para orientar la interpretación de los resultados, con frecuencia no contemplan la posibilidad de defectos combinados. En la práctica, puede coexistir un inhibidor con otro defecto de la hemostasia, presentarse dos inhibidores diferentes simultáneamente o asociarse un inhibidor de interferencia (autoanticuerpo) con una deficiencia de factor y un inhibidor específico contra ese mismo factor (aloanticuerpo)[31].

1 - Inhibidor Lúpico o Anticoagulante Lúpico

El inhibidor de interferencia más frecuente es el inhibidor lúpico, también denominado anticoagulante lúpico (AL).

Este efecto se debe a la presencia de anticuerpos heterogéneos, en su mayoría IgG o IgM, que reconocen complejos proteína-fosfolípido. Puede asociarse a trombosis o complicaciones obstétricas y constituye un factor de riesgo, además de uno de los criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido (SAF), junto con los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y anti-β 2 glicoproteína I (aβ2GPI)[32]. Dada su relevancia clínica, el laboratorio debe optimizar la estrategia para evidenciar al AL y confirmar su persistencia. Se recomienda restringir su evaluación a pacientes con criterios clínicos compatibles con SAF y efectuarla en el momento adecuado, alejada de los eventos clínicos, a fin de evitar resultados erróneos o interpretaciones incorrectas.

Debemos tener presente que estos anticuerpos también pueden detectarse en individuos asintomáticos, generalmente como un hallazgo transitorio.

A pesar de las recomendaciones internacionales, su

diagnóstico continúa siendo complejo[32]. La detección es susceptible a errores e interferencias, por lo que resulta esencial comprender los aspectos técnicos e interpretar adecuadamente las pruebas para evitar falsos negativos o falsos positivos. Son aspectos críticos la correcta obtención y preparación de las muestras, la elección de pruebas y reactivos con valores de corte validados localmente y la implementación de estrategias para evitar interferencias, como las derivadas del tratamiento anticoagulante. La experiencia de los profesionales del laboratorio y la comunicación interdisciplinaria son indispensables para interpretar los resultados en el contexto clínico del paciente[32].

- Los desafíos de detectar al AL y de evitar su interferencia

A finales de los años ochenta se debatía cuáles eran las pruebas más adecuadas para detectar al AL (TTPA, TTPA diluido, KCT, TP diluido, DRVVT, entre otras). Con el tiempo, quedó claro que la evaluación debía incluir más de una prueba y más de una vía de activación para aumentar la sensibilidad y la especificidad. En una cohorte de embarazadas, mostramos que, además del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), era imprescindible realizar el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (DRVVT) para confirmar o excluir la presencia de AL[33]. En la actualidad, la determinación simultánea del DRVVT y un TTPA sensible al AL continúa siendo la estrategia recomendada[32].

Se discutía también si la reducción del contenido fosfolipídico del reactivo de TTPA podía aumentar su sensibilidad para detectar AL. Analizamos esta estrategia en embarazadas, en quienes el aumento del FVIII puede enmascarar el inhibidor. Observamos que la sensibilidad del ensayo depende de la calidad y de la cantidad de fosfolípidos y que, contrariamente a lo esperado, disminuir más el contenido de fosfolípidos impactaba negativamente. En consecuencia, el TTPA estándar mostró mayor sensibilidad y especificidad que las variantes con fosfolípidos diluidos[34].

En 1995, Brandt JT y col., en representación del Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH, revisaron y actualizaron los criterios diagnósticos [35]. Como resultado se establecieron cuatro criterios:

- Prolongación de al menos una prueba dependiente de fosfolípidos
- Falta de corrección en la prueba de mezcla con plasma normal
- Dependencia de fosfolípidos demostrada por neutralización del defecto mediante la modificación de la composición fosfolipídica
- Exclusión de otras coagulopatías con resultados semejantes o que coexistan con el AL.

En dicha publicación se profundiza en los diagnósticos diferenciales y se destaca la importancia de la concentración y la calidad de los fosfolípidos en la sensibilidad de los reactivos[35]. La reducción del contenido fosfolipídico no siempre mejora la detección, y una dilución excesiva puede ser menos eficaz que una preparación no diluida; por el contrario, un exceso de fosfolípidos puede enmascarar la presencia del anticuerpo[34].

Asimismo, se recomienda realizar al menos dos ensayos de cribado con principios diferentes, habitualmente TTPA y DRVVT, antes de descartar la presencia de AL, dada su heterogeneidad y la alta variabilidad de la sensibilidad de los reactivos[35]. Recomendaciones publicadas posteriormente respaldan esta estrategia, y los resultados de los programas externos de garantía de la calidad la validan como un enfoque óptimo para la detección o exclusión de AL[32].

Las recomendaciones SSC-ISTH de 2020[36] se centran en aspectos metodológicos, así como en la interpretación de los resultados por profesionales con experiencia, en estrecha interacción con el equipo médico. En ellas se sugiere:

- Realizar cribado, mezcla y confirmatoria de al menos dos pruebas (DRVVT y TTPA o similares).
- Realizar las pruebas de neutralización independientemente de si la prueba de cribado corrige o no, con el fin de evitar falsos negativos en casos de efectos menos potentes por efecto de dilución.
- Si la neutralización del defecto es incompleta, lo que sugiere la posible coexistencia de otro defecto, realizar la neutralización de la mezcla para diferenciar entre un AL asociado a un déficit, que sí neutraliza el defecto, y un AL asociado a otro tipo de inhibidor, que no lo neutraliza.
- Indicar la interpretación de cada prueba.
- Incluir controles positivos y negativos para validar los resultados.
- Realizar siempre, TP/RIN, TTPA, TT y fibrinógeno, a fin de aportar información sobre un posible

defecto o sobre la presencia de anticoagulantes.
- Determinar eventualmente factores de coagulación, en especial cuando se sospechen defectos combinados
- Solicitar información clínica relevante, especialmente sobre el uso de anticoagulantes u otras situaciones que puedan interferir en la detección de AL.
- Informar la conclusión final de manera clara e integral, evitando expresiones como "resultado límite", "débil" o "indeterminado".
- Añadir un comentario en caso de posibles interferencias, como anticoagulación o proteínas de fase aguda.

En la actualización de las recomendaciones SSC-ISTH 2025[32] se reitera que la determinación del AL debe realizarse mediante la estrategia en tres pasos (cribado, mezcla y confirmación), evaluando TTPA y DRVVT en paralelo como pruebas de primera elección. Se recomienda evitar la evaluación del AL en pacientes que reciben anticoagulación. Cuando la suspensión del tratamiento no resulte factible, se proponen estrategias específicas según el tipo de anticoagulante:
- Antagonistas de la vitamina K: evaluar AL solo si RIN <3,5; interpretar los resultados con cautela debido al déficit de factores dependientes de vitamina K y la posible coexistencia de un inhibidor
- Anticoagulantes orales directos (DOACs): considerar la remoción del fármaco mediante DOAC Stop o, si corresponde, la suspensión del tratamiento al menos 48 horas antes de la determinación
- Antagonistas de la vitamina K o inhibidores anti Xa: considerar la posibilidad de emplear la dupla tiempo con veneno de víbora de Taipan/tiempo de Ecarin (TSVT/ET), con la salvedad de que su sensibilidad es inferior al 100%.

Surge nuevamente la importancia de la comunicación e interrelación entre el equipo médico y los profesionales del laboratorio para permitir la adecuada evaluación e interpretación diagnóstica, con el consiguiente beneficio para el paciente.

La guía recomienda la realización simultánea de pruebas para AL, anticuerpos aCL IgG e IgM y aβ2GPI IgG e IgM, mediante métodos ELISA o métodos no-ELISA validados. La detección y la interpretación precisas de estos anticuerpos resultan fundamentales para el diagnóstico de laboratorio en pacientes con sospecha clínica de SAF [32].

- AL en diferentes contextos

Conviene señalar que el AL puede detectarse en diversos contextos clínicos y analíticos; por ello, la sospecha constituye un requisito esencial para su detección, ya que, de no plantearse, su presencia podría pasar inadvertida. A continuación, se describen algunos de esos escenarios.

- AL en pacientes con prolongación del TTPA

El AL puede hallarse presente en pacientes con prolongación del TTPA, tanto en población pediátrica como adulta.

En una cohorte pediátrica (<18 años; 53% de sexo femenino), la mayoría de los casos positivos para AL correspondió a hallazgos incidentales (72%); de estos, aproximadamente la mitad (53%) presentaba antecedentes hemorrágicos en los que el AL coexistía con otro defecto, como VWD u otras alteraciones, mientras que el resto (19%) era asintomático. Una minoría (28%) correspondió a casos con sospecha de SAF[37].

En un análisis retrospectivo de 2.000 exámenes consecutivos para AL, empleando TTPA y DRVVT, una cuarta parte (25%) correspondió a casos sin criterios clínicos de SAF (trombosis o complicaciones obstétricas). De estos, el 43% resultó positivo para AL. Entre los casos positivos, el 18% correspondía a pacientes asintomáticos, el 34% presentaba antecedentes de sangrado (epistaxis, gingivorragia, equimosis o hematomas espontáneos) y el 48% mostraba otras manifestaciones, como infertilidad, insuficiencia renal crónica, trastornos autoinmunes, cardiopatía isquémica o trombocitopenia inmune, entre otras[38].

Los pacientes con fenotipo hemorrágico representan un desafío particular, pues requieren la búsqueda exhaustiva y sistemática de otros defectos subyacentes que puedan explicar el cuadro clínico. En más de la mitad de estos casos (55%) se identificaron alteraciones concomitantes, como anomalías plaquetarias, disminución de factores de coagulación y/o VWF, inhibidores específicos, trombocitopenia e hiperfibrinolisis[38].

- AL asociado a alteraciones adquiridas

A modo de ejemplo, mencionaremos el síndrome de anticoagulante lúpico e hipoprotrombinemia (LAHPS), un trastorno hemorrágico adquirido poco frecuente, caracterizado por la coexistencia de AL e hipoprotrombinemia mediada por autoanticuerpos anti-protrombina no neutralizantes. En

estos pacientes, el TP corrige con plasma normal y la evaluación de los factores de la vía extrínseca revela niveles reducidos del factor II. Las pruebas de DRVVT y TTPA muestran ausencia de corrección y neutralización incompleta.

El LAHPS es más frecuente en mujeres jóvenes, con o sin lupus eritematoso sistémico, y en niños sanos tras una infección viral. Las manifestaciones hemorrágicas suelen ser leves o moderadas, y no siempre correlacionan con el nivel de factor II. El tratamiento con esteroides suele normalizar las alteraciones de laboratorio y controlar los síntomas clínicos[39].

- AL asociado a alteraciones hemorrágicas congénitas

Como se ha señalado, la presencia de AL puede asociarse con VWD[31,37] y con otros defectos congénitos, como hemofilia A o B, especialmente en el contexto de infecciones. En pacientes con deficiencias severas sometidos a terapia sustitutiva, la posible coexistencia de inhibidores específicos constituye un desafío diagnóstico adicional.

2 - Inhibidor anti-Factor VIII (aFVIII)

Los inhibidores específicos son defectos raros, entre ellos el más frecuente es el inhibidor neutralizante aFVIII, se trate de aloanticuerpos desarrollados en respuesta a la terapéutica sustitutiva en pacientes con hemofilia A o de autoanticuerpos producto de desórdenes autoinmunes (hemofilia A adquirida).

- Hemofilia A

Hacia fines de los años 1990 enfrentamos el desafío de la detección de inhibidores en hemofilia, por la posible presencia no solo de anticuerpos aFVIII sino también de AL, este último asociado a infecciones como la infección por HIV.

En un estudio prospectivo de una cohorte de 170 hemofílicos A severos detectamos efecto inhibitorio en 43 pacientes (25%): 7 individuos presentaban efecto neutralizante exclusivo contra el FVIII y DRVVT negativo, es decir inhibidor aFVIII; 36 individuos tenían criterios para AL (TTPA, Staclot LA y DRVVT positivos), con la particularidad de una alta proporción (50%) de inhibición-tiempo temperatura dependiente característica de los aFVIII, aunque en ese momento algunos grupos postulaban que podía observarse también en AL. Frente a estos hallazgos, planteamos la hipótesis de la posible coexistencia de AL y aFVIII superpuesta al déficit de FVIII, y la necesidad de desarrollar ensayos específicos para identificar y caracterizar a los inhibidores, en especial para detectar aFVIII, en el contexto de hemofilia A[40, 41].

Las dificultades se debían principalmente a la interferencia del AL en los ensayos de coagulación. Desarrollamos entonces un ELISA, utilizando como antígeno FVIII recombinante libre de fosfolípidos, diseñado para detectar anticuerpos dirigidos específicamente contra el FVIII, sin interferencia del AL. Evaluamos plasmas de pacientes hemofílicos con actividad aFVIII y negativos para AL, plasmas de hemofílicos sin inhibidor, plasmas de individuos con SAF/AL positivos y controles sin inhibidor. Como control positivo se empleó un anticuerpo monoclonal aFVIII. Si bien la presencia de AL no interfirió en el ELISA para aFVIII, los resultados en plasmas hemofílicos indicaron que el ensayo detectaba tanto anticuerpos neutralizantes como no neutralizantes; subrayando la necesidad de pruebas funcionales específicas, libres de potenciales interferencias por AL[42].

Partiendo de la premisa de que el AL no afecta la actividad de FVIII medida por el ensayo cromogénico[43], aplicamos esta metodología para la detección y titulación de inhibidores aFVIII, en paralelo con el ensayo de coagulación en una etapa. Analizamos muestras con aFVIII, con AL y con presumiblemente ambos inhibidores; evaluamos el nivel de FVIII, el índice de inhibición antes y después de la incubación a 37°C y el título de inhibidor aFVIII mediante el método Bethesda. Observamos potenciación de la inhibición en muestras con aFVIII y en aquellas con sospecha de ambos inhibidores (aFVIII + AL). En cambio, las muestras con exclusivamente AL no mostraron potenciación. El título aFVIII aplicando el método cromogénico en estas últimas fue prácticamente nulo (<0,06 U/mL), a diferencia de los títulos bajos a moderados obtenidos mediante el ensayo de coagulación (>0,50 U/mL). Además, en presencia de AL (solo o con aFVIII) los títulos obtenidos por ambos métodos no se correlacionaron, y las diferencias en la actividad de FVIII entre los métodos fueron significativas, con valores más bajos aplicando el método de coagulación[44].

Los resultados sugerían que el ensayo cromogénico, en contraste con el ensayo de coagulación, permitía detectar y cuantificar la actividad de inhibidores aFVIII sin interferencia del AL. Para confirmar este hallazgo, evaluamos in vitro el efecto de

inmunoglobulinas purificadas sobre la actividad de FVIII medida por ensayo cromogénico. Se aisló la fracción IgG por cromatografía de afinidad de plasmas con inhibidores aFVIII (IgG aFVIII), plasmas con AL (IgG AL) y controles sin inhibidor (IgG N). Para los ensayos de inhibición se prepararon mezclas 1:1 de un pool de plasmas normales (aporte de FVIII) con cada fracción IgG (IgG aFVIII, IgG AL, IgG aFVIII+IgG AL e IgG N). A semejanza de lo observado en plasma, la fracción IgG AL no alteró la actividad de FVIII medida por el método cromogénico, ni modificó la inhibición mediada por IgG aFVIII. Confirmamos así la especificidad del ensayo cromogénico para detectar inhibidores aFVIII, independientemente de la presencia concomitante de AL[45].

- Hemofilia A Adquirida

La especificidad del ensayo cromogénico es relevante no solo para el seguimiento de individuos con hemofilia A congénita, sino también en la hemofilia A adquirida, causada por el desarrollo de autoanticuerpos específicos neutralizantes aFVIII.

En estos pacientes el tratamiento inmunosupresor destinado a reducir el inhibidor aumenta el riesgo de infecciones y puede favorecer la aparición concomitante de inhibidor lúpico. Por ello, la detección y cuantificación de anticuerpos aFVIII mediante ensayo cromogénico, libre de la interferencia por AL, es útil en el diagnóstico y seguimiento de la hemofilia A adquirida[46].

3 - Inhibidores Adquiridos de la Coagulación-Consideraciones finales

La complejidad que plantea la detección, caracterización e interpretación de los inhibidores adquiridos y otros anticuerpos en los distintos escenarios clínicos, particularmente en casos de defectos combinados de la hemostasia, exige un abordaje diagnóstico integral, sistemático y minucioso. Solo mediante una evaluación exhaustiva es posible alcanzar un diagnóstico correcto, condición indispensable para orientar la toma de decisiones terapéuticas apropiadas[47, 48].

Especialistas en Hemostasia y Trombosis

Quisiera destacar que, tanto en las alteraciones congénitas como en las adquiridas, la participación de profesionales de laboratorio con formación especializada y altamente capacitados, así como la comunicación fluida con el equipo clínico constituyen pilares fundamentales para alcanzar un diagnóstico preciso, orientar las decisiones terapéuticas y asegurar un seguimiento adecuado de los pacientes. Ello pone de relieve la necesidad de contar con especialistas formados en los ámbitos clínico y de laboratorio.

En respuesta a esta necesidad, la ISTH promovió el desarrollo de los "ISTH Core Curriculum", que establecen un marco de conocimientos, habilidades y competencias mínimos para los especialistas en hemostasia y trombosis, tanto en el ámbito clínico[49] como en el laboratorio[50]. Estos documentos aspiran a servir como referencia para que las instituciones regulatorias y educativas diseñen programas de formación, evaluación y acreditación acordes con los estándares internacionales.

En nuestro país, el CAHT ha sostenido durante años un compromiso permanente con el desarrollo y la consolidación de esta disciplina. Si bien el reconocimiento oficial de la especialidad a nivel nacional continúa siendo un objetivo pendiente, el camino recorrido, los avances alcanzados y la creciente complejidad de nuestra práctica refuerzan la convicción de que este esfuerzo no solo es necesario, sino que debe sostenerse y fortalecerse.

Los invito a continuar la aventura con compromiso y entusiasmo. Fortalecer la formación de recursos humanos, generar evidencia científica de calidad, promover el trabajo interdisciplinario y ejercer un liderazgo responsable serán pilares fundamentales para consolidar el valor de nuestra especialidad y contribuir a que su reconocimiento institucional refleje el impacto que ya tiene en la atención de los pacientes.

Es, sin duda, un desafío colectivo, pero también una oportunidad para seguir construyendo el futuro de la hemostasia y la trombosis en nuestro país.

Agradecimientos

Esta aventura no habría sido posible sin quienes me iniciaron en la Hemostasia: la Dra. Adela Martínez Canaveri y la Bioquímica María Sara Touceda, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA. Tampoco habría podido continuar en el Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex" de la Academia Nacional de Medicina, abriendo nuevas perspectivas, sin el respaldo y el estímulo de la Dra. María Angela Lazzari, con su energía y determinación inagotables. Mi gratitud también a la

Dra. Regina Wikinski, quien, además de codirectora de mi tesis doctoral, fue siempre una referente y una consejera, y a la Dra. Sylviane Levy-Toledano por su confianza, su excelencia científica y su calidez.
Mi reconocimiento a aquellos con quienes he compartido y continúo recorriendo este camino, muy especialmente a los integrantes del Departamento de Hemostasia y Trombosis del Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex" y a su actual jefa, la Dra. Analía Sánchez-Luceros.
Agradezco también a la Fundación de la Hemofilia, al INSERM-France, a la Fondation SANOFI Recherche, la Fundación "René Barón" y a la Agencia I+D+i por el apoyo recibido a través de becas y subsidios, que contribuyeron a esta aventura.
Solo resta decir gracias al Grupo CAHT por haberme distinguido con la invitación a dictar la Conferencia Rouvier.

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

Bibliografía

1. Owen CA. Introduction. A History of Blood Coagulation. Nichols WL, Bowie W. 2001. p. 1-4. DM. Mayo Foundation for Medical Education and Research Rochester, Minnesota 55905
2. Yong J, Toh C-H. Rethinking coagulation: from enzymatic cascade and cell-based reactions to a convergent model involving innate immune activation. Blood. 2023; 142:2133-2145.
3. Blanco AN, Elgue GE, Novaro S, Martínez Canaveri AA. Detección de portadoras de hemofilia A. Estudio estadístico comparativo. Medicina. 1981; 41(supl):233-241.
4. Oberle I, Camerino G, Heilig R y col. ST14 genetic screening for hemophilia A (classic hemophilia) with a polymorphic DNA probe. N Engl J Med. 1985; 312:682-286.
5. Grunebaum L, Cazenave JP, Camerino G, y col. Carrier detection of hemophilia B by using a restriction site polymorphism associated with the coagulation factor IX gene. J Clin Invest. 1984; 73:1491-1495.
6. de la Salle C, Baas MJ, Grunebaum L y col. Carrier detection in hemophilia using pedigree analysis, coagulation test and DNA probes. Nouv Rev Fr Hematol. 1989; 31:193-202.
7. de la Salle C, Blanco A, Baas MJ, Cazenave JP. Ethnic polymorphism of DXS52 (ST14) locus in Argentina. Ann Genet. 1990; 33:24-28.
8. Sutherland M, De Brasi C, Konkle BA, Shetty S, Pierce GF, Srivastava A. Genetic assessment. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia 3rd ed. Srivastava A y col. on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. Haemmophilia 2020; 26(Suppl 6):49-58.
9. Garagiola I, Biganzoli M, Mortarino M y col. X chromosome inactivation: a modifier of factor VIII and IX plasma levels and bleeding phenotype in hemophilia carriers. Eur J Hum Genet. 2021; 29:241-249.
10. Lim MY, Ardila J, Castaman G y col. Diagnosis and management of hemophilia A and B. J Thromb Haemost. 2026; 24:2341-2354.
11. van Galen KPM, d'Oiron R, James P y col. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2021; 19:1883-1887.
12. Desage S, Lienhart A, Janbain M, Rezigue H, Leuci A, Dargaud Y. Discrepancy between one-stage clotting and chromogenic factor VIII activity in women with hemophilia A and hemophilia A carriers: a retrospective clinical study. J Thromb Haemost. 2025; 23:1817-1823.
13. Bowman M, James P. Diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2025; 9:5870-5879.
14. Ng CJ, Baker RI, Lavin M, Haberichter SL. Recommendation to adopt the type 1C VWD nomenclature into the classification of von Willebrand disease: communication from the ISTH Scientific and Standardisation Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost. 2026; 24:2656-2660.
15. Seidizadeh O, Baronciani L, Peyvandi F. Challenges and considerations of genetic testing in von Willebrand disease. Res Pract Thromb Haemost. 2025; 9:102686.
16. Woods AI, Kempfer AC, Paiva J, Blanco AN, Sánchez-Luceros A, Lazzari MA. Diagnosis of von Willebrand disease in Argentina: a single institution

experience. Ann Blood. 2017. doi:10.21037/aob.2017.12.04.

17. Woods AI, Primrose DM, Paiva J, Blanco AN, Alberto MF, Sánchez-Luceros A. Clinical relevance of genetic variants in the von Willebrand factor according to in-silico methods. Am J Med Genet. 2024; 194:1-11.

18. Woods AI, Blanco AN, Chuit R y col. Major haemorrhage related to surgery in patients with type 1 and possible type 1 von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2008; 100:797-802.

19. Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Turdó K, y col. Evaluation of the clinical safety of desmopressin during pregnancy in women with a low plasmatic von Willebrand factor level and bleeding history. Thromb Res. 2007; 120:387-390.

20. Sánchez-Luceros A, Meschengieser S, Woods AI y col. Biological and clinical response to desmopressin (DDAVP) in a retrospective cohort study of children with low von Willebrand factor levels and bleeding history. Thromb Haemost. 2010; 104:984-989.

21. Woods AI, Goncalvez N, Castera S, y col. Registro latinoamericano de pacientes con enfermedad de von Willebrand (RL-VWD) congénito y adquirido: resultados preliminares. Revista Hematología. 2024; 28:8-12.

22. James PD, Flood VH, Connell NT. 2025 ASH ISTH NBDF WFH monitoring report on the 2021 clinical guidelines on the diagnosis and management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2025; 9:3553-3555.

23. Platton S, Baker P, Bowyer A y col. Guideline for laboratory diagnosis and monitoring of von Willebrand disease: a joint guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation and the British Society for Haematology. J Haematol. 2024; 204:1714-1731.

24. Favaloro EJ, Pasalic L. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease in the age of the new guidelines: considerations based on geography and resources. Res Pract Thromb Haemost. 2023; 7:e102143.

25. Swan D, Sholzberg M, Samuelson Bannow B, Thachil J. Von Willebrand disease: more than just a bleeding disorder. Res Pract Thromb Haemost. 2025; 10:103276.

26. Tiede A, Susen S, Lisman T. Acquired bleeding disorders. Haemophilia. 2024; 30(Suppl 3):29-38.

27. Meschengieser S, Blanco A, Woods A y col. Intraplatelet levels of VWF:Ag and fibrinogen in myeloproliferative disorders. Thromb Res. 1987; 48:311-319.

28. Meschengieser S, Blanco A, Maugeri N y col. Platelet function and intraplatelet von Willebrand factor antigen and fibrinogen in myelodisplastic syndromes. Thromb Res. 1987; 46:601-606.

29. Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Turdó K, ycol. Acquired von Willebrand factor abnormalities in myeloproliferative disorders and other hematological diseases: a retrospective analysis by a single institution. Haematologica. 2002; 87:264-270.

30. Dardikh M, Meijer P, van der Meer F, Favaloro EJ, Verbruggen B. Acquired coagulation inhibitors: review on epidemiology, results of a wet-workshop on laboratory detection, and implications for quality of inhibitor diagnosis. Semin Thromb Hemost. 2012; 38:613-621.

31. Remotti L, Grosso SH, Ingratti MF y col. Inhibidores adquiridos de la coagulación: enfoque diagnóstico y casos especiales. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2016; 50:291-301.

32. Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Branch DW y col. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. J Thromb Haemost. 2025; 23:1732-1734.

33. Riveros D, Grand B, Blanco A, Pieroni G, Lazzari MA, Voto L. Laboratory identification of lupus anticoagulant in normal pregnancy and pregnancy induced hypertension. Am J Obstet Gynecol. 1990; 163:704.

34. Blanco A, Grand B, Pieroni G, Peñalva L, Voto L, Lazzari MA. Behaviour of diluted activated partial thromboplastin time in pregnant women with lupus anticoagulant. Am J Clin Pathol. 1993; 100:99-102.

35. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. Thromb Haemost. 1995; 74:1185-1190.

36. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B y col. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. J Thromb Haemost. 2020; 18:2828-2839.

37. Casais P, Meschengieser SS, Gennari LC y col. Morbidity of lupus anticoagulants in children: a single institution experience. Thromb Res. 2004; 114:245-249.

38. Remotti L, Grosso SH, Ingratti MF y col. Inhibidor lúpico en pacientes sin complicaciones trombóticas u obstétricas. Hematología. 2016; 20:64-71.

39. Tian D, Zhang J, Lou J y col. Clinical features and treatment of 70 children with lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: a retrospective study from a single center in China. Res Pract Thromb Haemost. 2024; 8:e102577.

40. Blanco AN, Cardozo MA, Candela M, Santarelli MT, Pérez Bianco R, Lazzari MA. Anti-factor VIII inhibitors and lupus anticoagulants in haemophilia A patients. Thromb Haemostas. 1997; 77:656-659.

41. Blanco AN, Lazzari MA. Simultaneous occurrence of lupus anticoagulant and factor VIII inhibitors in hemophilia. Am J Hematol. 1998; 58:248.

42. Blanco AN, Peirano AA, Grosso SH, Gennari LC, Pérez Bianco R, Lazzari MA. An ELISA system to detect anti-factor VIII antibodies without interference by lupus anticoagulants. Preliminary data in hemophilia A patients. Haematologica. 2000; 85:1045-1050.

43. De Maistre E, Wahl D, Perret-Guillaume C y col. A chromogenic assay allows reliable measurement of factor VIII levels in the presence of strong lupus anticoagulants. Thromb Haemost. 1998; 79:237-238.

44. Blanco AN, Peirano AA, Grosso SH, Gennari LC, Pérez Bianco R, Lazzari MA. A chromogenic substrate method for the detection and titration of anti-factor VIII antibodies in the presence of lupus anticoagulant. Haematologica. 2002; 87:271-278.

45. Blanco AN, Peirano A, Grosso S, Lazzari MA. Efecto del inhibidor lúpico o anti-factor VIII sobre la actividad del factor VIII sustrato cromogénico. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2007; 41:399-405.

46. Rampersad AG, Boylan B, Miller CH, Shapiro A. Distinguishing lupus anticoagulants from factor VIII inhibitors in haemophilic and non-haemophilic patients. Haemophilia. 2018; 24:807-814.

47. Guías de Sangrado. Diagnóstico y Tratamiento 2016. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis. Altuna D, Blanco AN, Fondevila C, Frontroth JP, Heller P, Pozner RG. 2016. La Imprenta Digital SRL, Florida, Pcia. de Buenos Aires.

48. Guía para el estudio de anticoagulante lúpico. Grupo de Trabajo de Laboratorio, 2019. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis. Scazziota A, Blanco A. 2019. La Imprenta Digital SRL, Florida, Pcia. de Buenos Aires

49. McLintock C, Pabinger I, Bauer KA y col. International Society on Thrombosis and Haemostasis core curriculum project: core competencies in clinical thrombosis and hemostasis. J Thromb Haemost. 2016; 14:3-27.

50. Moffat KA, Kiencke V, Blanco AN y col. International Society on Thrombosis and Haemostasis core curriculum project: core competencies in laboratory thrombosis and hemostasis. J Thromb Haemost. 2019; 17:1848-1859.

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

Taller: El desafío de anticoagular/antiagregar a un paciente con Hemofilia. Monitoreo del tratamiento en Hemofilia

Workshop: The challenge of anticoagulation/antiplatelet therapy in a patient with hemophilia. Monitoring hemophilia treatment.

Rodolfo Emanuel Sueldo.

Laboratorio de Hemostasia y Trombosis. Área de Laboratorios Especializados. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina.

rsueldo@garrahan.gov.ar

TALLER 2 - EL DESAFIO DE ANTICOAGULAR UN PACIENTE CON HEMOFILIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
110-118, 2026

Palabras claves: monitoreo, tratamiento, anticoagulación/antiagregación, hemofilia.

Keywords: monitoring, treatment, anticoagulation/antiplatelet therapy, hemophilia.

Introducción

La hemofilia congénita A (HA, deficiencia del factor VIII) y B (HB, deficiencia del factor IX) son trastornos hemorrágicos hereditarios ligados al cromosoma X, caracterizados por una disminución de la generación de trombina y una predisposición al sangrado espontáneo o postraumático. Durante las últimas décadas, el tratamiento de la hemofilia ha evolucionado notablemente, gracias al desarrollo de concentrados recombinantes de vida media extendida, terapias de "no factor" y terapia génica. Estas innovaciones han permitido reducir significativamente la frecuencia de hemorragias, prevenir el desarrollo de artropatía hemofílica y mejorar la expectativa y la calidad de vida de las personas con hemofilia[1,2].

El incremento en la expectativa de vida de las personas con hemofilia (PcH), favorecido por la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas, ha modificado el perfil clínico de esta población. En la actualidad, es cada vez más frecuente la coexistencia de enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas asociadas al envejecimiento, como la fibrilación auricular, la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular isquémico y la enfermedad tromboembólica venosa. Estas condiciones pueden requerir tratamiento antiagregante plaquetario o anticoagulante, planteando un desafío clínico complejo debido al delicado equilibrio entre el riesgo hemorrágico inherente a la hemofilia y el riesgo trombótico asociado a la enfermedad de base[3].

En este contexto, las recomendaciones internacionales proponen individualizar la indicación del tratamiento antitrombótico considerando, entre otros aspectos, el fenotipo hemorrágico, la presencia de inhibidores, el tratamiento específico recibido y el nivel de protección hemostática alcanzado. En pacientes tratados con terapia sustitutiva con concentrados de FVIII o FIX, la profilaxis puede optimizarse mediante estudios farmacocinéticos que permitan alcanzar niveles valle compatibles con la administración segura de las terapias anticoagulantes/antiagregantes[4,5]. En el monitoreo de las terapias de "no factor", el laboratorio enfrenta nuevos desafíos, no solo por las interferencias analíticas que estos tratamientos producen sobre los ensayos convencionales, sino también por la ausencia de biomarcadores estandarizados que permitan estimar el potencial hemostático alcanzado[6].

El laboratorio de hemostasia debe realizar una

correcta selección e interpretación de los ensayos, conocer las limitaciones analíticas de cada tratamiento y si fuera necesario incorporar pruebas globales de coagulación u otras pruebas específicas a fin de colaborar en el manejo interdisciplinario de las personas con hemofilia que requieren antiagregación plaquetaria o anticoagulación.

Evaluación inicial del paciente con hemofilia candidato a tratamiento antitrombótico.

El tratamiento antiagregante plaquetario o anticoagulante en personas con hemofilia requiere de una evaluación individualizada del riesgo hemorrágico y trombótico. En este contexto, el laboratorio de hemostasia desempeña un papel fundamental, no sólo en la confirmación del diagnóstico y la caracterización del defecto de coagulación, sino también en la estimación del grado de protección hemostática alcanzado con las diferentes estrategias terapéuticas.

Antes del inicio de un tratamiento antitrombótico, resulta indispensable conocer la severidad de la hemofilia, el fenotipo hemorrágico del paciente, la presencia o ausencia de inhibidores, el tratamiento recibido y la respuesta individual al mismo. Estos aspectos deben integrarse con la indicación clínica del tratamiento antitrombótico y el riesgo tromboembólico estimado, en un enfoque interdisciplinario que involucre hematólogos, cardiólogos, neurólogos y especialistas del laboratorio de hemostasia.

En las PcH que reciben profilaxis con concentrados de FVIII o FIX, se determinan la actividad del factor y el perfil farmacocinético de ese producto en ese paciente, para evaluar si los niveles plasmáticos alcanzados son adecuados para reducir el riesgo de sangrado durante la administración de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes. De acuerdo con las recomendaciones actuales, un nivel basal de actividad de FVIII o FIX superior a 20 UI/dL constituye el umbral mínimo recomendado para considerar la administración de tratamiento antitrombótico, aunque la decisión debe individualizarse según el contexto clínico y el riesgo hemorrágico del paciente. Se recomienda mantener los niveles mínimos de factor entre 1 y 5 UI/dL cuando se utiliza un solo agente antiplaquetario, y de 20 UI/dL durante la terapia antiplaquetaria dual (TAPD)[3]. La evaluación farmacocinética constituye una herramienta indispensable para individualizar la terapia sustitutiva, optimizando la dosis y la frecuencia de administración del concentrado utilizado, con el objetivo de mantener niveles valle que aseguren un potencial hemostático adecuado durante todo el intervalo interdosis. En contraste, la evaluación de PcH tratadas con terapias de "no factor" representa un desafío mayor. Estas terapias modifican el equilibrio hemostático mediante mecanismos diferentes al reemplazo del factor deficiente y, en algunos casos, producen interferencias significativas sobre los ensayos convencionales de coagulación. En consecuencia, la actividad plasmática de FVIII o FIX deja de reflejar adecuadamente el potencial hemostático del paciente, por lo que la interpretación de los estudios de laboratorio requiere conocer el mecanismo de acción de cada tratamiento y las limitaciones analíticas de las metodologías empleadas[6,7].

Por otra parte, la coexistencia de tratamientos antitrombóticos y nuevas terapias para la hemofilia nos obliga a seleccionar cuidadosamente los ensayos utilizados para monitorizar tanto el tratamiento hemostático como la anticoagulación. Mientras que algunos estudios de rutina conservan su utilidad, otros pueden verse significativamente afectados por determinadas moléculas, generando resultados difíciles de interpretar si se desconoce la interacción entre el fármaco y el método analítico.

Monitoreo de las terapias sustitutivas

En PcH que reciben profilaxis con concentrados de FVIII o FIX, el estudio farmacocinético constituye una herramienta indispensable para individualizar el tratamiento y garantizar un nivel adecuado de protección frente al sangrado.

La respuesta farmacocinética posterior a la infusión de un concentrado de factor presenta una variabilidad interindividual considerable y no puede predecirse únicamente a partir de variables demográficas como la edad, el peso corporal o la severidad de la deficiencia. Diferencias en el porcentaje de recuperación "in vivo", en el volumen de distribución y en la vida media, determinan que pacientes tratados con una misma dosis de un mismo producto puedan alcanzar concentraciones plasmáticas muy diferentes. En consecuencia, la evaluación farmacocinética constituye el método más preciso para adaptar la dosis y el intervalo de administración a las necesidades de cada paciente[8].

Además de optimizar la profilaxis, la farmacocinética puede aportar información relevante sobre la

respuesta al tratamiento. Una recuperación menor a la esperada o una disminución acelerada de la vida media del FVIII o FIX pueden constituir hallazgos sugestivos de la presencia de un anticuerpo neutralizante (inhibidor) o de la presencia de un anticuerpo no neutralizante causando un aumento del aclaramiento del concentrado de factor administrado.

Tradicionalmente, el estudio farmacocinético requería múltiples determinaciones seriadas luego de la infusión del concentrado, lo que implicaba numerosas extracciones de sangre y dificultaba su implementación en la práctica clínica. En la actualidad, los modelos farmacocinéticos poblacionales basados en inferencia bayesiana permiten estimar con precisión los principales parámetros farmacocinéticos utilizando un número reducido de muestras, sin necesidad de un período de "washout". Estos modelos integran la concentración plasmática del factor con variables clínicas y datos de la administración del concentrado, tales como el tipo de producto, la dosis administrada, el peso corporal, el momento de la infusión y otras características individuales del paciente, permitiendo predecir el perfil farmacocinético. Para determinar el perfil farmacocinético de los concentrados de FVIII de vida media estándar, se recomiendan los siguientes tiempos de muestreo: Opción (1): 2-4 horas, 24 +/- 4 horas, y 48 +/-6 horas. Opción (2): 8 +/-2 horas, 30 +/- 4 horas. Opción (3): 24 +/- 4 horas solamente. Para concentrados de factor IX de vida media estándar: Opción (1): en cualquier momento de los días 2 y 3. Opción (2): Dos muestras en el día 2 o 3 que tengan 4 o más horas de diferencia entre sí. Para los concentrados de vida media extendida (EHL) añadir un punto a las 60-84 horas para el factor VIII; o puntos en los días 5-14 para el factor IX[4,5].

La principal utilidad clínica de estos modelos radica en la posibilidad de estimar el nivel plasmático del factor en cualquier momento del intervalo interdosis, estimar los niveles valle y determinar el tiempo durante el cual el paciente permanece por encima de un determinado umbral de actividad y diseñar esquemas profilácticos individualizados. Este enfoque resulta particularmente relevante cuando se pretende mantener niveles mínimos de FVIII o FIX que permitan un tratamiento antitrombótico con un margen razonable de seguridad.

No obstante, la correcta interpretación de cualquier estudio farmacocinético depende de la confiabilidad del método analítico utilizado para medir la actividad del FVIII o FIX. Por este motivo, el laboratorio debe seleccionar aquellas metodologías que hayan demostrado un comportamiento adecuado para el concentrado administrado y que se haya verificado localmente[9,10].

Determinación de la actividad del FVIII y FIX: selección del ensayo adecuado

La determinación de la actividad plasmática de FVIII o FIX continúa siendo el principal parámetro de laboratorio para monitorizar la terapia sustitutiva. Sin embargo, la incorporación de concentrados recombinantes con modificaciones estructurales ha demostrado que la respuesta analítica depende del ensayo, del reactivo, del calibrador y del sistema de detección utilizados.

Los dos métodos utilizados habitualmente para determinar la actividad del FVIII y FIX son el ensayo coagulométrico de una etapa (*one-stage assay*, OSA) y el ensayo cromogénico (*chromogenic substrate assay,* CSA). Ambos presentan ventajas y limitaciones, y su desempeño depende no sólo del principio metodológico sino también del tipo de reactivo de TTPa o del kit cromogénico utilizado, del calibrador empleado y de las características moleculares del concentrado administrado[9,10].

Diversos concentrados de factor, ya sean de vida media estándar modificados o de vida media extendida, presentan diferencias en la cuantificación de la actividad del factor cuando son evaluados mediante determinados reactivos o metodologías. En algunos casos, estas discrepancias pueden conducir a una subestimación o sobrestimación de la actividad plasmática, con potencial impacto sobre la interpretación de los estudios farmacocinéticos y la toma de decisiones clínicas[11,12]. No hay consenso sobre qué magnitud de discrepancia de un ensayo es aceptable para la medición de la actividad del factor, posterior a la infusión de un concentrado. Algunos expertos han considerado clínicamente aceptable una diferencia de hasta el 20% en el nivel medido con respecto al valor teórico (Recuperación: 100+/-20% = (Valor medido/Valor teórico)x100), mientras que varios estudios de campo de laboratorio han utilizado el 25% o el 30%. Gray y col. en las guías del Reino Unido del año 2020, recomiendan el uso de ensayos que ofrezcan resultados dentro del 20% del objetivo en muestras con actividad >30 UI/dL, y dentro

del 30% para muestras con 10-30 UI/dL de actividad de factor[9]. Muchos de estos estudios han utilizado muestras preparadas "in vitro" por la adición de un concentrado de factor a un plasma deficiente comercial. Generalmente se evalúan muestras que contienen niveles bajos (<10 UI/dL), medios (20-50 UI/dL) y altos (60-120 UI/dL) de FVIII o FIX. Estas muestras enriquecidas son útiles para identificar diferencias entre reactivos e instrumentos[13]. Sin embargo, es posible que dichas muestras se comporten de forma diferente a las muestras obtenidas tras la infusión del mismo concentrado de factor en PcH, debido al procesamiento o interacciones "in vivo" del medicamento. Hasta la fecha se ha demostrado

Tabla 1. Consideraciones analíticas en el monitoreo de concentrados de FVIII/FIX

Producto	Tipo de molécula	Potencia asignada	Ensayos que pueden utilizarse
Derivados plasmáticos	dpFVIII / dpFIX	CSA FVIII / OSA FIX	CSA / OSA
Advate® Kovaltry®	rFVIII SHL FVIII de cadena completa	CSA	CSA / OSA
Refacto AF®	rFVIII-BDD SHL	CSA	CSA / OSA con estándar de producto
Xyntha®	rFVIII-BDD SHL	OSA	OSA
Novoeight® / Nuwiq®	rFVIII-BTD SHL/ rFVIII-BDD SHL	CSA	CSA / OSA
Afstyla® Ionoctocog alfa	rFVIII-BDD-SC simple cadena	CSA	CSA
Adynovi®/Adynovate® Rurioctocog alfa pegol	rFVIII-PEG	CSA	CSA OSA (verificar localmente que reactivo de APTT es adecuado)
Esperoct® Turoctocog alpha pegol	rFVIII-BTD-GlycoPEG	CSA	CSA OSA (verificar localmente que reactivo de APTT es adecuado)
Jivi® Damoctocog alfa pegol	rFVIII-BDD-PEG	CSA	CSA OSA (NO usar reactivos de APTT con kaolin como activador)
Elocta®/Eloctate® efmoroctocog	rFVIIIFc	CSA	CSA / OSA
Altuviiio®/Altuvoct® Efanesoctocog alfa	rFVIIIFC-VWF-XTEN	OSA (Actin® FSL)	OSA (Actin® FSL, Pathromtin® SL, STA-C.K. Prest®). Estos y otros reactivos deben verificarse localmente. CSA sobreestima, puede utilizarse con calibrador de producto
Rixubis®	rFIX SHL	OSA (Pathromtin® SL)	OSA / CSA
BeneFIX®	rFIX SHL	OSA	OSA / CSA verificar reactivos localmente
Idelvion® albutrepenonacog	rFIX-FP	OSA	OSA verificar localmente que reactivo de APTT es adecuado
Refixia® Nonacog beta pegol	N9-GP	OSA	CSA OSA con reactivos validados y verificados localmente
Alprolix® etrenonacog	rFIXFc	OSA	CSA OSA verificar localmente que reactivo de APTT es adecuado

que en algunos productos hay conmutabilidad entre las muestras enriquecidas y las muestras reales de pacientes. Esto debe verificarse siguiendo el procedimiento recomendado por la ISO 15189 o por las guías de la CLSI para poder extrapolar correctamente los resultados.

Se recomienda que los laboratorios utilicen los ensayos con el que se estableció la potencia del producto, sin embargo, en los prospectos no se detallan las combinaciones reactivo/instrumento utilizadas. Por este motivo, los laboratorios que participan en el monitoreo del tratamiento de personas con hemofilia deberían conocer el comportamiento analítico de las terapias disponibles en su medio y verificar localmente el desempeño de los ensayos utilizados antes de incorporarlos a la práctica asistencial[9,10]. Asimismo, resulta recomendable que los informes incluyan información sobre la metodología empleada y que exista una comunicación fluida entre el equipo de laboratorio y el equipo clínico cuando se utilizan concentrados con limitaciones analíticas conocidas. El laboratorio debe participar de un programa de evaluación externa de calidad, que incluya encuestas que simulen muestras post infusión, y que idealmente cubran todos los concentrados de factor que puedan requerir monitorización en ese centro[13].

En la Tabla 1 se resumen las principales consideraciones analíticas para el monitoreo de los concentrados de FVIII y FIX actualmente disponibles en nuestro país. Las recomendaciones pueden variar según la plataforma analítica, el reactivo de TTPa y el kit de ensayo cromogénico, por lo cual deben verificarse localmente en cada laboratorio[9,14].

Monitoreo de la terapia génica

La terapia génica tiene como objetivo lograr la producción endógena sostenida de FVIII o FIX y su monitorización continúa basándose en la determinación de la actividad del factor. Sin embargo, la evidencia disponible muestra discrepancias entre distintos ensayos, por lo que la interpretación de los resultados debe considerar las características del producto administrado y la metodología utilizada[10,15]. La medición de la expresión del transgén FVIII o FIX es esencial para determinar la duración de la respuesta y si se requieren terapias adicionales para lograr la hemostasia. Siempre que sea posible, para minimizar la discrepancia entre los ensayos, los laboratorios deben utilizar los mismos reactivos y métodos empleados en los ensayos clínicos. Annette Bowyer en la parte 6 del manual *"Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual"* informa que para monitorear la expresión del transgén aprobado actualmente en hemofilia A debe utilizarse el ensayo CSA Coatest® SP4, y para el transgén aprobado actualmente en hemofilia B debe usarse el ensayo OSA SynthasIL®.

Monitoreo de las terapias de "no factor"

En los últimos años la utilización de las terapias de "no factor" han modificado significativamente el tratamiento de las PcH al ofrecer estrategias capaces de restaurar parcialmente la generación de trombina mediante mecanismos diferentes al reemplazo del FVIII o FIX. Entre ellas se incluyen los anticuerpos biespecíficos que mimetizan la función del FVIII activado, el RNA de interferencia (RNAi) que disminuye los niveles de antitrombina[22] y los anticuerpos monoclonales contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), todas estas terapias están orientadas a restablecer el equilibrio entre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes. Actualmente hay otras moléculas/drogas en desarrollo con diferentes blancos terapéuticos que buscan lograr un potencial hemostático normal.

El monitoreo de estas terapias representa un cambio de paradigma[7,15-17]. A diferencia de la terapia sustitutiva, en la que la actividad plasmática del FVIII o FIX constituye el principal biomarcador de eficacia, las terapias de reequilibrio modifican la hemostasia mediante mecanismos indirectos, por lo que la cuantificación convencional de los factores de coagulación deja de reflejar el verdadero potencial hemostático del paciente.

Esta situación adquiere especial relevancia cuando una persona con hemofilia requiere tratamiento antiagregante o anticoagulante. En estos escenarios, el interrogante ya no consiste únicamente en determinar la concentración plasmática de un factor de coagulación, sino en establecer si el equilibrio hemostático alcanzado con la terapia administrada es suficiente para tolerar un tratamiento antitrombótico sin incrementar de manera significativa el riesgo de sangrado.

A diferencia de lo que ocurre con la terapia sustitutiva, actualmente no existen biomarcadores validados que permitan definir con precisión el nivel de protección hemostática conferido por las terapias

de "no factor", ni establecer umbrales de laboratorio que orienten el inicio o el ajuste de un tratamiento antitrombótico. En consecuencia, las decisiones continúan basándose principalmente en la evidencia clínica disponible, la experiencia acumulada y las recomendaciones de expertos, más que en parámetros analíticos estandarizados.

No obstante, el laboratorio continúa desempeñando un papel esencial. En primer lugar, debe conocer las interferencias analíticas propias de cada tratamiento para seleccionar e interpretar correctamente los ensayos convencionales. En segundo lugar, diversas pruebas globales de coagulación han surgido como herramientas promisorias para evaluar el potencial hemostático global, al integrar la interacción entre múltiples componentes de la coagulación más allá de la actividad aislada de un único factor. Si bien estas metodologías aún presentan limitaciones relacionadas con la estandarización, la reproducibilidad y la disponibilidad, representan una de las áreas de mayor desarrollo para el monitoreo de las terapias de reequilibrio y podrían desempeñar un papel creciente en la individualización del tratamiento de pacientes que requieran terapias antitrombóticas.

En la Tabla 2 se muestra la utilidad de ciertos ensayos en el monitoreo de pacientes tratados con terapias de "no factor" aprobadas actualmente[15-23].

El monitoreo del tratamiento antitrombótico debe realizarse utilizando ensayos específicos para cada anticoagulante, evitando aquellos afectados por el mecanismo de acción de las terapias que se utilizan en el tratamiento de la hemofilia. El emicizumab interfiere en el TTPa y en los ensayos que dependen de la vía del TTPa, por lo que el TTPa no podría utilizarse en el monitoreo del tratamiento con heparina no fraccionada. Los ensayos cromogénicos anti-FXa disponibles comercialmente presentan diferencias en su diseño analítico. Algunos incorporan antitrombina exógena en exceso, mientras que otros dependen de la antitrombina presente en el plasma del paciente. Esta característica adquiere especial relevancia en pacientes tratados con fitusi-

Tabla 2. Monitoreo de terapias de "no factor"

Terapia	Mecanismo de acción	TTPa	Actividad FVIII/FIX (OSA)	Actividad FVIII (CSA bovino)	Cuantificación de la concentración
Emicizumab	Anticuerpo biespecífico mimético del FVIIIa	✗ Acortado artificialmente. Si se prolonga puede sospecharse de un anticuerpo neutralizante	✗ elevado artificialmente	✓ Cuantificación de FVIII endógeno, cuantificación de FVIII en tratamiento combinado (emicizumab+FVIII), titulación de inhibidor	Medición de la concentración plasmática de emicizumab por modOSA (laboratorios especializados).
Fitusiran	RNAi que disminuye la expresión de antitrombina	✓ sin interferencias	✓ sin interferencias	✓ sin interferencias	Actividad de antitrombina. Verificar localmente ensayo validado (Innovance® AT basado en FXa). Ajuste de dosis en base a los niveles medidos
Concizumab	Anticuerpo contra el Kunitz 2 del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)	✓ sin interferencias	✓sin interferencias	✓ sin interferencias	ELISA validado (ConcizuTrace®). Ajuste de dosis en base a los niveles medidos
Marstacimab	Anticuerpo contra el Kunitz 2 del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)	✓ sin interferencias	✓ sin interferencias	✓ sin interferencias	Sin requerimiento de ajuste de dosis por niveles

ran, quienes presentan una reducción farmacológica de los niveles de antitrombina. En consecuencia, la interpretación de los resultados puede variar según el reactivo empleado y el laboratorio debería informar la metodología utilizada. Esto puede afectar a la medición de la actividad de las heparinas. Hasta el momento no se ha demostrado que la disminución de la AT por fitusiran modifique la cuantificación de rivaroxabán, apixabán o edoxabán mediante ensayos cromogénicos anti-FXa calibrados para DOAC.

En la Tabla 3 se muestran los ensayos para el monitoreo del tratamiento antitrombótico[3] y qué interferencias producen las terapias sustitutivas y de "no factor".

La decisión de iniciar antiagregación o anticoagulación en personas con hemofilia debe basarse en una evaluación integral que incluya la caracterización del fenotipo hemorrágico, el estudio farmacocinético cuando corresponda, la correcta selección de los ensayos de laboratorio y, en un futuro cercano, la validación y el uso de pruebas globales (TGA, pruebas viscoelásticas, CWA) capaces de estimar el potencial hemostático individual.

La Tabla 4 resume las principales pruebas globales de hemostasia y su potencial utilidad para estimar el potencial hemostático en personas con hemofilia[6,16,17,24,25].

La evidencia disponible sugiere que el ensayo de generación de trombina representa actualmente la prueba global con mayor respaldo experimental para evaluar el efecto biológico de las terapias de reequilibrio. Sin embargo, ninguna metodología ha

Tabla 3. Monitoreo del tratamiento antitrombótico e interferencias por las terapias utilizadas en hemofilia.

Tratamiento antitrombótico	Monitoreo rutinario	Ensayos útiles cuando se requiere monitorización	Interferencias relacionadas con las terapias para hemofilia
Antiagregantes plaquetarios	No, solo en situaciones especiales	LTA, VerifyNow®, Multiplate®, PFA-100/200®, citometría VASP	Sin interferencias
Anti-Vitamina K (AVK)	Si	TP/RIN	Sin interferencias
Heparina no fraccionada (HNF)	Si	TTPa Actividad anti-FXa (de primera elección)	Emicizumab interfiere con el TTPa. En los pacientes tratados con Fitusiran interpretar con cautela los resultados del ensayo cromogénico de actividad anti-FXa. Conocer si el ensayo depende de la AT endógena o si el kit incorpora AT exógena. Medir los niveles de AT
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	No, solo monitorear en situaciones especiales	Ensayo cromogénico de actividad anti-FXa	En los pacientes tratados con Fitusiran interpretar con cautela los resultados del ensayo cromogénico de actividad anti-FXa. Conocer si el ensayo depende de la AT endógena o si el kit incorpora AT exógena. Medir los niveles de AT
Fondaparinux	No, solo monitorear en situaciones especiales	Ensayo cromogénico de actividad anti-FXa calibrado para fondaparinux	Interpretar con cautela los resultados del ensayo cromogénico anti-FXa. Conocer si el ensayo depende de la AT endógena o si el kit incorpora AT exógena
Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán	No, solo monitorear en situaciones especiales	Ensayo cromogénico de actividad anti-FXa calibrado para Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán respectivamente	Sin interferencias conocidas
Dabigatrán	No, solo monitorear en situaciones especiales	dTT, ECT, ECA, TT(cualitativo)	Sin interferencias conocidas

AT: antitrombina. **LTA:** agregometría óptica por transmisión de luz. **dTT:** tiempo de trombina diluido. **ECT:** ecarin clotting time. **ECA**: ecarin chromogenic assay. **TT:** Tiempo de trombina.

demostrado aún capacidad suficiente para definir umbrales de seguridad que permitan indicar o ajustar un tratamiento antiagregante o anticoagulante en personas con hemofilia.

En la actualidad, el papel del laboratorio de hemostasia trasciende la cuantificación aislada de la actividad de un factor de coagulación o de la concentración de un fármaco. La creciente complejidad de las terapias para hemofilia exige seleccionar e interpretar los ensayos de laboratorio de acuerdo con las características farmacológicas de cada tratamiento, considerando la validación local de los métodos y la integración de la información farmacocinética. En este contexto, el desafío consiste en integrar los resultados de laboratorio con el escenario clínico para estimar el potencial hemostático alcanzado por cada paciente y contribuir a una toma de decisiones individualizada que permita optimizar la eficacia del tratamiento y favorecer el uso seguro de terapias antitrombóticas cuando estén indicadas.

Tabla 4. Pruebas globales disponibles actualmente

Prueba	¿Qué evalúa?	Fortalezas	Limitaciones	¿Podría contribuir a estimar el potencial hemostático?
Ensayo de generación de trombina (TGA)	Capacidad de generar trombina	Integra mecanismos procoagulantes y anticoagulantes. Sensible a terapia sustitutiva, emicizumab, fitusiran y terapias anti-TFPI.	Escasa estandarización, variabilidad metodológica, disponibilidad limitada y ausencia de puntos de corte clínicos.	Sí. Es actualmente la metodología con mayor respaldo experimental.
Pruebas viscoelásticas ROTEM/TEG	Formación y estabilidad del coágulo	Evaluación rápida de la coagulación global. Útil en la evaluación perioperatoria y sangrado agudo.	Menor sensibilidad para cambios leves. Influenciado por plaquetas y fibrinógeno. Sin umbrales validados.	Probablemente sí, como herramienta complementaria.
Clot Waveform Analysis (CWA)	Cinética de formación del coágulo derivada del TTPa	Puede detectar cambios en la cinética de formación del coágulo inducidos por terapias de reequilibrio utilizando equipos automatizados.	Experiencia clínica limitada. Escasa estandarización internacional.	Promisorio, aunque aún experimental.
Microfluídica/ T-TAS®	Formación del trombo bajo condiciones de flujo fisiológico	Reproduce la formación del trombo bajo condiciones de flujo fisiológico e integra la interacción entre plaquetas, coagulación y superficies trombogénicas.	Disponibilidad limitada y escasa experiencia clínica fuera de centros especializados; la mayoría de los modelos microfluídicos permanecen restringidos al ámbito de la investigación.	Prometedor, aunque actualmente se utiliza predominantemente en investigación.

Declaración de conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Novo-Nordisk, Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas, y por parte de Roche por consultorías / asesorías.

Bibliografía

1. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. Lancet. 2021;397:630-640.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A y col. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
3. Schutgens REG, Santagostino E, Dolan G y col. Antithrombotic treatment in patients with hemophilia: an EHA-ISTH-EAHAD-ESO clinical practice guidance. HemaSphere. 2023;7:e879.
4. Iorio A, Blanchette V, Blatny J y col. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach. J Thromb Haemost. 2017;15:2461-2465.
5. Hazendonk H, van Moort I, Mathot RAA y col. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play? Blood Rev. 2018;32:265-271.
6. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. Blood Adv. 2020;4:2111-2118.
7. Peyvandi F, Kenet G, Pekrul I y col. Laboratory testing in hemophilia: impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. J Thromb Haemost. 2020;18:1242-1255.
8. Björkman S, Collins P. Measurement of factor VIII pharmacokinetics in routine clinical practice. J Thromb Haemost. 2013;11:180-182.
9. Gray E, Kitchen S, Bowyer A y col. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia. Haemophilia. 2020;26:6-16.
10. Bowyer AE, Gosselin RC. Factor VIII and Factor IX Activity Measurements for Hemophilia Diagnosis and Related Treatments. Semin Thromb Hemost. 2023;49:609-620.
11. Lancellotti S, Sacco M, Tardugno M y col. Measurement of extended half-life recombinant FVIII molecules. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7:100070.
12. Duboscq C, Sueldo E, Rosa C y col. High variability in factor IX one-stage assay in samples spiked with nonacog beta pegol among different reagent/detection systems. Int J Lab Hematol. 2023;45:1-7.
13. Nederlof A, Kitchen S, Meijer P y col. Performance of factor IX extended half-life product measurements in external quality control assessment programs. J Thromb Haemost. 2020;18:1874-1883.
14. Pipe S, Sadeghi-Khomami A, Konkle BA y col. A global comparative field study to evaluate the factor VIII activity of efanesoctocog alfa. Haemophilia. 2024;30:214-223.
15. Anandani G, Patel T, Parmar R. The implication of new developments in hemophilia treatment on its laboratory evaluation. Cureus. 2022;14:e30212.
16. Josset L, Leuci A, Janbain M y col. Multicenter evaluation of the hemostatic activity of emicizumab in patients with severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2024;22:1857-1866.
17. Dargaud Y, Wolberg AS, Gray E y col. Proposal for standardized preanalytical and analytical conditions for measuring thrombin generation in hemophilia. J Thromb Haemost. 2017;15:1704-1707.
18. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C y col. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment. Haemophilia. 2020;26:151-155.
19. Müller J, Pekrul I, Pötzsch B y col. Laboratory monitoring in emicizumab-treated persons with hemophilia A. Thromb Haemost. 2019;119:1384-1393.
20. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C y col. Emicizumab and its measurement in plasma. Clin Chem Lab Med. 2020;59:365-371.
21. Sueldo R, Annetta E, Frontroth J y col. Validación de un método para la cuantificación plasmática de emicizumab. Rev Hematol. 2024;27:16-26.
22. Sehgal A, Barros S, Ivanciu L y col. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system. Nat Med. 2015;21:492-497.
23. Augustsson C, Strandberg K, Kjalke M y col. Minimal interference of concizumab with standard clinical coagulation laboratory assays - An in vitro study. Haemophilia. 2024 Jul;30(4):1059-1066.
24. Chitlur M, Young G. Global assays in hemophilia. Semin Hematol. 2016;53(1):40-45.
25. Mansouritorghabeh H, Monard A, Heubel-Moenen F, Leentjens J, Stroobants A, Henskens Y. The Utility of Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) in the Thrombosis and Hemostasis Field: A Scoping Review. Int J Lab Hematol. 2025 Apr;47(2):201-211.

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

GPVI y trombosis: ¿ante un nuevo target terapéutico?

GPVI and thrombosis: facing a new therapeutic target

Carla Giumelli.

cgiumelli@hotmail.com

SIMPOSIO: PLAQUETAS EN FOCO

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
119-129, 2026

Palabras claves: Glicoproteína VI; trombosis plaquetaria; enfermedad cardiovascular; inhibidores de GPVI.

Keywords: Glycoprotein VI; platelets mediated thrombosis; cardiovascular disease.

Highlights

- La GPVI está solo presente en plaquetas y megacariocitos y se adhiere al colágeno subendotelial expuesto en las injurias.
- La evidencia actual demuestra que la GPVI tiene un rol central en la trombosis con poco impacto sobre la hemostasia.
- El desarrollo de inhibidores de GPVI podría mejorar la eficacia y seguridad de la antiagregación en la enfermedad cardiovascular que ocupa la mayor causa de morbi-mortalidad mundial, no solo en fase aguda sino a largo plazo.

Introducción

Glicoproteína VI y su participación en la respuesta hemostática a la injuria

Las plaquetas responden a la injuria vascular como parte esencial de la hemostasia. Cuando se produce una lesión endotelial, las plaquetas que circulan próximas a la pared vascular, se adhieren a las proteínas de la matriz subendotelial mediante la interacción del complejo de glicoproteínas plaquetarias Ib-IX-V (GPIb-IX-V) y el factor de von Willebrand (VWF). Esta interacción es reversible, disminuye la velocidad a la que circulan las plaquetas en el vaso sanguíneo, genera activación plaquetaria y facilita la interacción entre la glicoproteína VI (GPVI) de la membrana plaquetaria y el colágeno subendotelial. Esta interacción dará lugar a una activación plaquetaria adicional, producirá la activación de las integrinas α2β1 (otro receptor del colágeno) y α6β1 (receptor de laminina), que cooperarán en esta etapa inicial y conducirán a la estabilización de la adhesión.

Cuando la plaqueta se encuentra en reposo, la GPVI se expresa en la superficie plaquetaria mayormente cómo monómero, cuando la plaqueta se activa la GPVI se dimeriza aumentando su afinidad por el colágeno. La densidad de GPVI en la superficie plaquetaria es directamente proporcional a la capacidad de la plaqueta de adherirse al colágeno. GPVI también se une al Dominio-D del fibrinógeno. La unión entre GPIb-IX-V y el VWF juega un rol crítico en el reclutamiento de plaquetas al sitio de injuria a elevadas fuerza de cizallamiento (características

de la microcirculación), conduciendo a activación y liberación de sustancias tales como adenosina di fosfato (ADP), exposición de glicoproteínas de membranas internas como P-selectina, liberación de CD40 ligando, factores de crecimiento, citoquinas, quimoquinas, y otras proteínas.

GPVI necesita de una molécula correceptora para transducir activación, el receptor FC gamma (FCRγ), que movilizando Ca++ y conduce a la activación de la integrina αIIbβ3 ó GP IIb-IIIa, el receptor del fibrinógeno que constituye la base molecular de la interacción plaqueta-plaqueta.

Las plaquetas activadas amplifican la señal inicial por diversas vías tales como la síntesis de tromboxano A2, la liberación de gránulos, la activación del receptor de ADP P2Y12, que permitirá la activación estable αIIbβ3 lo que conduce a la formación de un tapón plaquetario que minimizará el sangrado en el sitio injuriado.

La GPVI tiene 2 roles en la hemostasia: activar la adhesión plaquetaria (hemostasia primaria) y colaborar en la generación de trombina (hemostasia secundaria) a partir de la exposición de fosfatidilserina en la superficie de las plaquetas y la liberación de factor V contenido en los gránulos alfa plaquetarios.

Relación de la trombosis, enfermedad cardiovascular y terapéutica

La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de morbi-mortalidad en el mundo. El proceso patológico de adhesión y agregación plaquetaria en esta situación, se produce frente a la ruptura de una placa aterogénica, lo que conduce a la activación no controlada de la coagulación llevando a la trombosis del vaso. Este paso es crucial en la enfermedad cardiovascular.

En 2019, la Sociedad Europea de cardiología (ESC), integrada por 57 países, estimó 5,8 millones de casos nuevos de cardiopatía isquémica, con una incidencia media de 293,3/100.000 habitantes (rango intercuartílo 195-529). La mortalidad estimada fue de 2,2 millones de mujeres y 1,9 millones de hombres por año[1]. En Estados Unidos la *American Heart Association* (AHA) reportó en 2025 los datos del estudio *Global Burden of disease* 2021-22, mostrando que el 39,5% de las muertes son de origen cardiovascular con una incidencia media de 214,6/100.000 habitantes[2]. En Argentina, la mortalidad de origen cardiovascular representa el 30,3% de los decesos anuales de causas definidas, con 99.454 fallecidos en 2023, lo que significa una tasa de 239,9/100.000 habitantes (243,1 en varones y 236,8 en mujeres)[3].

En el infarto agudo de miocardio (IAM) o en el accidente cerebro-vascular (ACV) el accidente de placa ateromatosa, conducen a una trombosis plaquetaria. El tratamiento antitrombótico de los síndromes coronarios agudos (SCA), tienen un rol fundamental; las tienopiridinas (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor y cangrelor) que son inhibidores del receptor de ADP P2Y12; el ácido acetil salicílico, inhibidor de la generación de tromboxano a partir de la inhibición de la cyclo-oxigenasa; los inhibidores de GPIIb-IIIa (eptifibatide, tirofiban y abxicimab) y los anticoagulantes. La elección del fármaco, el momento de inicio del mismo, y la duración del tratamiento, será en función de las características del paciente y del o de los tipos de procedimientos a llevar a cabo. Las decisiones deberán sopesar entre el riesgo trombótico y el riesgo hemorrágico, ya que este último también puede ser mortal.

En los pacientes con SCA, Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCST) sometidos a procedimientos invasivos, el uso de heparina no fraccionada, enoxaparina o bivalirudina son alternativas válidas; sin embargo, de acuerdo al estudio OASIS-6 el uso de fondaparinux no está recomendado en esta población[4].

En relación a la antiagregación y teniendo en cuenta el delicado equilibrio entre la trombosis y el sangrado, existen múltiples estrategias para minimizar dichas complicaciones. En la actualidad se encuentran validadas diversas estratificaciones de riesgo de trombosis y sangrado, y se sugieren los siguientes pasos para la elección del antiagregante adecuado.

1. La estratificación del riesgo de trombosis.
2. La estratificación del riesgo de sangrado. La *Academic Research Consortium on High Bleeding Risk* (ARC-HBR) ha descrito los factores asociados a un riesgo hemorrágico alto[5]. La presencia de un factor mayor o dos factores menores de la ARC-HBR, indica un riesgo hemorrágico alto. Hay que señalar que la presencia de múltiples factores de riesgo mayores se asocia con un aumento progresivo del riesgo hemorrágico[6].
3. Elección, combinación o no de drogas antiagregantes.
4. La duración de la estrategia antiagregante.
5. La desescalada de drogas antiagregantes.

El uso de la doble terapia antiagregante plaquetaria (DTAP) en los síndromes coronarios se remonta a 1996 como lo demuestra la Figura 1[7].

El uso de la anticoagulación queda restringida a los eventos agudos que son sometidos a estrategias invasivas: el uso de triple terapia (TTA), antiagregantes más anticoagulantes, más allá del evento agudo queda restringida a pacientes con fibrilación auricular (FA), aneurisma tipo VI con formación de trombos. Esta población constituye un 6-8%. Un metaanálisis que compara DTAP vs TTA en 10.234 pacientes con FA sometidos a procedimientos invasivos, mostró que la seguridad (sangrado mayor o clínicamente relevante según ISTH) fue significativamente menor con DTAP que TTA (RR0,66 IC95%0,56-0,78; p=0,001[8]). No hubo una diferencia significativa en la mortalidad de diversas causas o cardiovascular, sin embargo, la DTAP tuvo un aumento no significativo de IAM (RR 1,22 IC95% 0,99-1,52. P=0.07) y de trombosis del stent (RR 1,59 IC95% 1,01-2,50; p=0,04). La estrategia estándar referente a TTA es mantenerla 1 semana o hasta el alta hospitalaria (Clase I) y la estrategia para reducir los eventos isquémicos con TTA es prolongarla 1 mes (Clase IIA). Continuar en ambos casos con 1 solo antiagregante y la terapia anticoagulante.

Una revisión sistemática y metaanálisis reciente, de 14 trabajos aleatorizados con DTAP comparando duración de 1-3 meses vs 6-12 meses en 11.398 pacientes con alto riesgo de sangrado, mostró que la terapia abreviada presentó menor sangrado sin incremento significativo del riesgo isquémico[9].

Existen estrategias para minimizar el riesgo de sangrado en pacientes sometidos a intervenciones percutáneas tales como: uso de acceso radial sobre femoral; para aquellos con antecedentes de sangrado gastrointestinal (GI) se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones; evitar el uso crónico de antinflamatorios, y evitar o acortar al máximo el uso de ácido acetilsalicílico. Los pacientes con 2 o más de los siguientes factores de riesgo, se consideran de alto riesgo de sangrado: edad mayor a 65 años, dispepsia, reflujo GI, helicobacter Pylori, consumo de alcohol.

El fundamento de múltiples trabajos en los SCA, y el uso de los diversos antiagregantes tiene como objetivo la inhibición de la activación, agregación plaquetaria mediada por las diversas vías, teniendo en cuenta la seguridad. Figura 2.

Figura 1. Historia de antiagregación en síndromes coronarios. El color del perímetro al tipo de población incluida en los estudios. (– diversas presentaciones clínicas al momento del implante del stent. – SCA en la presentación. –- doble terapia antiagregante en pacientes con antecedente de infarto de miocardio. – prevención primaria con DTAP). El color de relleno corresponde a la/s drogas utilizadas. El tamaño del circulo muestra el tamaño muestral. La línea vertical muestra estudios con drogas comparando cabeza a cabeza e igual duración. La línea horizontal muestra estudios con diferente duración[37].

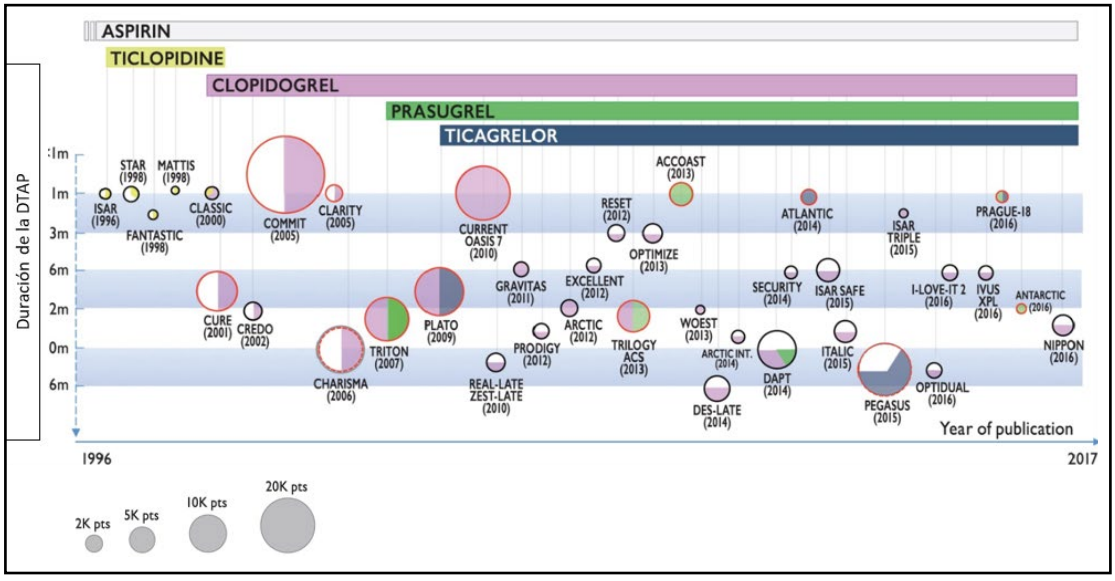
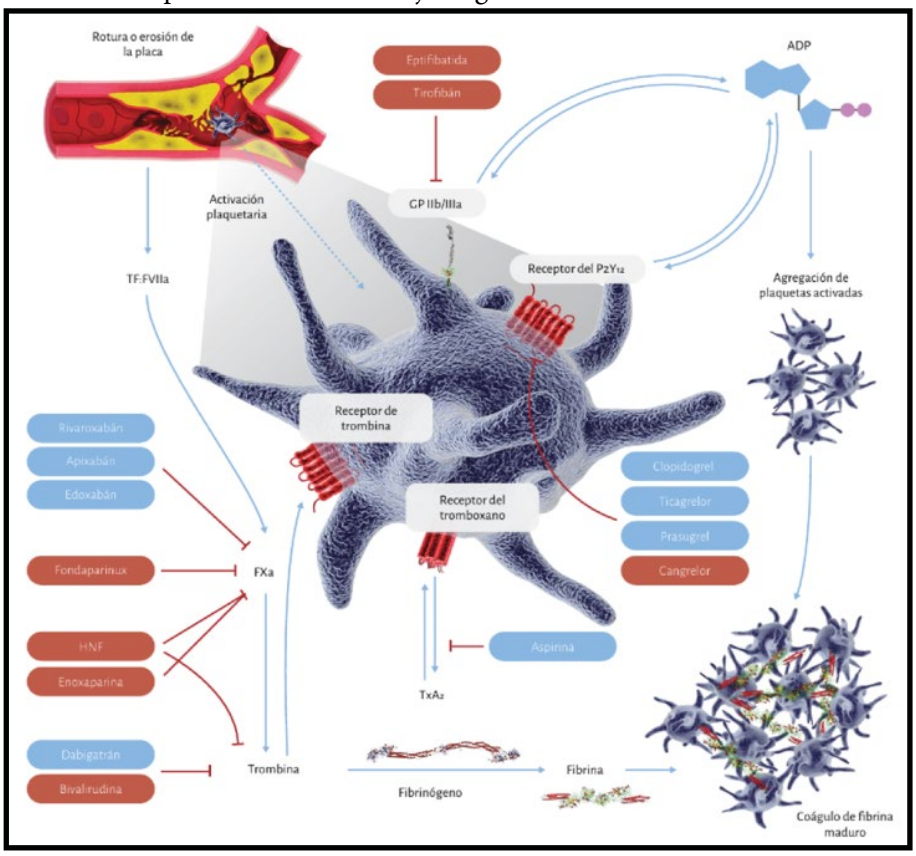


Figura 2. Tratamiento antitrombótico en los SCA ADP: adenosina difosfato; FVIIa: factor VIIa; FXa: factor Xa; GP: glicoproteína; HNF: heparina no fraccionada; TF: factor tisular; TxA2: (tromboxano A2). Los fármacos de administración oral se muestran en color azul y los de administración preferiblemente parenteral en color rojo. Figura de Guía ESC 2023.



Nuevas estrategias terapéuticas antiagregantes plaquetarias

A pesar de todas las medidas y estrategias antes mencionadas, el equilibrio entre la trombosis y sangrado sigue siendo frágil, por lo que las nuevas estrategias de investigación se basan en nuevas terapéuticas con diversos targets antiagregantes, ya sea solos o en combinación con la terapéutica existente, con el objetivo de incrementar la eficacia antitrombóticas, minimizando el riesgo de sangrado para poder paliar los efectos adversos y su impacto sobre la hemostasia normal.

¿Por qué el target de GPVI?

La GPVI es un target atractivo ya que:

- Solo se expresa en plaquetas y sus precursores, los megacariocitos.
- La interacción colágeno y GPVI se produce al inicio de la activación plaquetaria.
- Es relativamente poco abundante, permitiendo alta especificidad de un agente terapéutico, minimizando los efectos adversos.
- Se expresa en la superficie de la plaqueta lo que la hace accesible para su bloqueo o *down-regulation*.
- Demostró efecto antitrombótico sin aumento de sangrado en los modelos de trombosis en animales de experimentación[10].
- Tiene un efecto de soporte en la hemostasia normal lo que implicaría sangrados aceptables.
- En modelos experimentales en animales, se ha demostrado que GPVI contribuye a la injuria post isquemia mediada por la trombosis e inflamación[11].
- La GPVI está incrementada en los pacientes con SCA[12-13] al igual que ha sido implicada en el daño mediado por plaquetas en los ACV[14] y en la progresión de aterosclerosis, ya que las placas son ricas en colágeno I y III.
- Los cambios de los niveles de GPVI en la superficie plaquetaria y plasma son medibles por citometría de flujo y ELISA respectivamente.

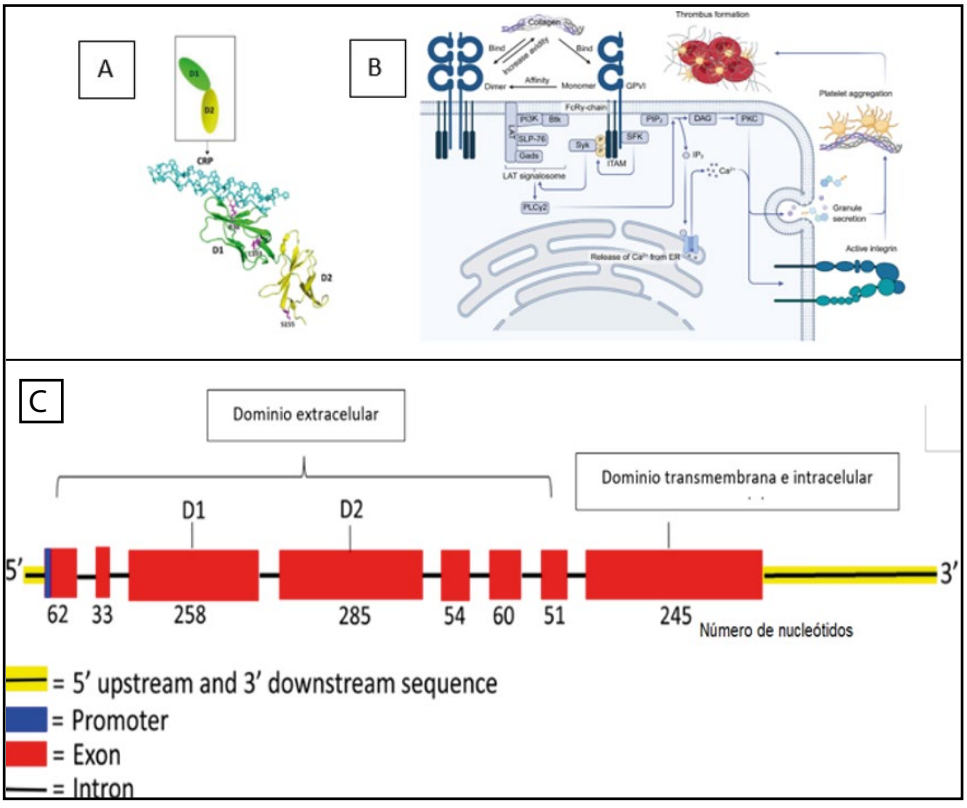
Estructura y vías de señalización de la GPVI

La GPVI pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig), es el receptor principal del colágeno y en menor proporción de laminina, fibrinógeno, fibrina, fibronectina y galectina 3. Para generar activación utiliza un correceptor, el FCRγ que contiene en su dominio plasmático el complejo inmuno-receptor de activación basado en motivo tirosina (ITAM). GPVI es una glicoproteína de 62-kDa, transmembrana, con una estructura de tres dominios, uno extracelular con 2 pliegues Ig-like (D1, D2) que contiene los sitios de unión a ligandos. La unión a colágeno está ubicada en el dominio D1, mientras el dominio D2 es el que responsable de la dimerización. El dominio transmembrana interactúa con FCRγ y su motivo ITAM. Esta porción citoplasmática es una región rica en prolina, que se une a 3 dominios de homología Src (no receptoras de tirosinkinasas) que son de importancia en la transmisión de la señal regulada por ligandos[15]. Figura 3

En las plaquetas en reposo la GPVI se encuentra predominantemente en forma monomérica, una presentación con baja afinidad por el colágeno. Cuando la plaqueta se activa aumentan las formas diméricas lo que permiten un mayor reclutamiento de GPVI, mayor avidez a colágeno y la aproximación, en el domino citoplasmático, de las moléculas de señalización asociadas a GPVI.

Cuando la plaqueta se une a colágeno, Src (de la familia de las quinasas) fosforila el motivo ITAM del FCγR, esto da inicio a la cascada de señalización que involucra múltiples proteínas incluyendo: la proteína enlace de activación de células T (LAT), el sistema tirosinkinasa de Bruton (Btk) y fosfoinositol 3 kinasa (PI3K), este complejo sistema activa la fosfolipasa Cγ2 (PLC γ2) que producirá el inositol 1,4,5, trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). El IP3 permite la liberación de calcio (Ca++) mientras que DAG activa la proteína-quinasa C (PKC). El sinergismo de ambas promueve la liberación del contenido de los gránulos, y la activación de las integrinas con la

Figura 3. A. Representación de la estructura cristal e interacción con colágeno. D1 dominio 1; D2: dominio 2; CPR: péptido receptor de colágeno. **B.** configuración y señalización de GPVI. Bruton´s tirosin kinasa (BTK); diacilglicerol (DAG), retículo endoplasmático (RE); receptor FcRγ. **C.** Estructura del gen GPVI, 7 exones para el dominio extracelular, el exón 3 es D1 y el 4 es D2. El exón 8 es transmembrana y una pequeña porción intracelular. Arteroscl Vasc Biol. 2021; 41:2681-2691. Drug Discovery Today 2025; 30[10]:1-10



consecuente activación plaquetaria y formación del trombo. De las nuevas terapéuticas en desarrollo cada una estas proteínas son pasible de inhibición y están en etapas iniciales de investigación.

Existen aproximadamente 10.000 copias de GPVI por plaqueta, (número relativamente bajo si lo comparamos con αIIbβ3 que presenta 80.000 copias. Por otro lado, la integrina α2β1 es esencial para la adhesión al colágeno subendotelial y subsecuentemente interactuando con GPVI activada[16,21,34]. Durante la fase de coagulación los monómeros de GPVI pueden reclutar fibrinógeno mediante su unión a región Cα, facilitando la polimerización de fibrina y productos de trombina; esta función no puede realizarse con las formaciones diméricas. La expresión en membrana de GPVI pueden ser regulada en forma negativa (*down regulation*), mediante el clivaje del ectodominio de GPVI, que se produce luego de la activación de GPVI mediada por el colágeno, luego de activación del FCγRIIa mediada por inmunocomplejos, por la activación de la cascada de coagulación o la exposición de las plaquetas a elevadas fuerzas de cizallamiento[17]. Estos procesos son mediados por metaloproteinasas, predominantemente ADAM10, presentes en la superficie plaquetaria.

La evidencia actual demuestra que la GPVI tiene rol central en la trombosis, pero escaso rol en la hemostasia.

Trombosis mediada por plaquetas

El complejo GPIb-IX-V y la GPVI, se unen a sus respectivos ligandos bajo diferentes condiciones reológicas. GPVI es capaz de unirse a sus ligandos en lechos vasculares que presentan baja fuerza de cizallamiento. El complejo GPIb-IX-V reconoce al VWF en conformación fibrilar a altas fuerzas de cizallamiento, características de las arteriolas o, en condiciones patológicas, de las arterias estenosadas [18]. Ambas glicoproteínas son expresadas en membrana y presentan vías de activación comunes.

En condiciones homeostáticas, la contribución de la GPVI a la hemostasia primaria es mínima. Esto se debe, probablemente, a la redundancia de mecanismos, donde los receptores de adhesión GPIb-IX-V o αIIbβ3 son suficientes para sostener el proceso. Este rol no esencial de la GPVI en la hemostasia la transforma en una diana terapéutica muy interesante debido a su perfil de seguridad al ser inhibida farmacológicamente.

Inhibidores o moduladores de GPVI

Existen diversas estrategias para modular o inhibir la GPVI. Estos fármacos están diseñados para disminuir o inhibir la formación de trombos **inducida** por el colágeno, sin incrementar el riesgo de sangrado. Las nuevas terapias se centran en agentes que bloquean, modulan o inducen la disminución de la expresión de la GPVI mediante la depleción de su receptor.

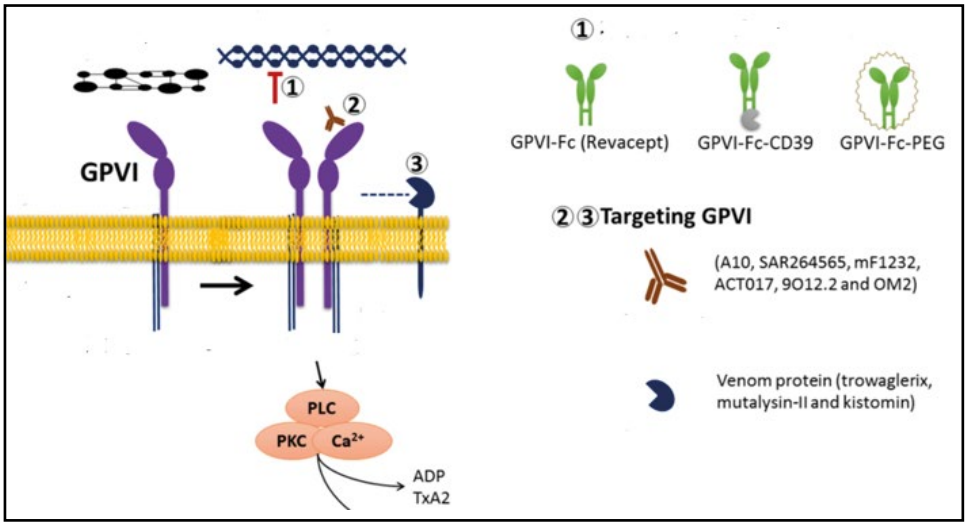
En el primer grupo se encuentran los miméticos de la GPVI, cuya acción es indirecta. Estas proteínas recombinantes aprovechan la alta afinidad de la estructura dimérica de la GPVI por el colágeno fundiendo su dominio extracelular con el dominio C-terminal de la fracción Fc de una inmunoglobulina. De este modo, forman una estructura dimérica soluble (GPVI-Fc) que atenúa la adhesión plaquetaria tanto in vitro como en la zona de injuria *in vivo*[19]. En la Figura 3 representado con 1.

En el segundo grupo se encuentran los anticuerpos anti-GPVI con potencial efecto terapéutico, cuya acción es directa. Aquellos dirigidos contra la forma dimérica inducen una disminución de la expresión de la glicoproteína mediante un mecanismo de internalización. Por su parte, los anticuerpos dirigidos contra la forma monomérica son, en su mayoría, fragmentos Fab —es decir, anticuerpos incompletos— que bloquean o interfieren con la unión al colágeno sin inducir la proteólisis ni la internalización de la GPVI. En la actualidad, existen numerosos anticuerpos desarrollados; la gran mayoría interviene de forma directa sobre la GPVI o de forma indirecta sobre el receptor FcγRIIa. Los fragmentos Fab específicos exhiben una alta afinidad por la GPVI, además de ser estables y resistentes a la proteólisis. Asimismo, componentes de la vía de señalización, como Syk o Btk, representan dianas alternativas para inhibir la activación mediada por esta glicoproteína; esta última se está desarrollando en trombosis asociada a cáncer.

Un tercer mecanismo consiste en la utilización de proteínas que favorecen el clivaje de la GPVI. Entre ellas se encuentran la **trowaglerina** (Tor), la **kistomina** y la **mutalisina-II**, todas ellas derivadas de venenos de serpiente. Específicamente, la trowaglerina induce el clivaje de la GPVI mediante un mecanismo dependiente de ADAM10. Figura 4.

Por último, existen agentes químicos con efecto inhibitorio. Entre ellos destaca el GSK669, una

Figura 4. Sitios y modalidad de regulación e inhibición de GPVI. 1. Bloqueo de unión GPVI-colágeno. 2-3 Anticuerpos y clivaje de GPVI. Arterioscler Thromb Vasc Biol2021 Nov;41(11):2681-2692



benzimidazol diamida que actúa originalmente como antagonista del receptor de reconocimiento de patrones NOD2 (dominio de oligomerización por unión de nucleótidos 2). Cabe señalar que, además de su función antiinflamatoria, se ha demostrado que el GSK669 bloquea de forma directa la activación plaquetaria mediada por la GPVI.[21].

Trabajos randomizados

Los trabajos preclínicos de los inhibidores de los ligandos GPVI se centran en las trombosis de origen arterial, sin embargo, existe información emergente sobre el rol de GPVI en tromboembolismo venoso[22].

Glenzocimab

El **glenzocimab (ACT017)** es un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal anti-GPVI humano. Este inhibe la interacción entre la GPVI y el colágeno, bloqueando así la progresión del trombo arterial sin prolongar el tiempo de sangría. Los estudios *in vitro* con plaquetas humanas demostraron la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por colágeno, así como la desagregación del trombo plaquetario dependiente de la fuerza de cizallamiento, lo que evidencia el papel de la GPVI en la unión a la fibrina y en la estabilidad del coágulo[23]. A nivel molecular, el fármaco se une al bucle C-C' del dominio D2 de la GPVI, induciendo una modificación estructural que impide tanto la unión al colágeno como la dimerización del receptor. En estudios *ex vivo*, al adicionarse a la terapia con aspirina y ticagrelor en pacientes con síndrome SCA, redujo en un 95 % la agregación plaquetaria inducida por placas ateroscleróticas y demostró un marcado efecto antitrombótico[24]. Asimismo, los ensayos de fase I confirmaron su perfil de seguridad, farmacocinética y farmacodinamia; en voluntarios sanos, la administración de dosis entre 62,5 y 2000 mg no prolongó el tiempo de sangría ni causó efectos adversos serios. A una dosis de 1000 mg, se alcanza el efecto inhibitorio máximo (90 %), el cual se prolonga por 18 horas con una vida media de 10,2 horas. Finalmente, el glenzocimab no demostró impacto sobre el recuento plaquetario ni sobre la expresión de la GPVI en la superficie celular[25].

Glenzocimab en accidente cerebro vascular isquémico (ACV)

El estudio *GPVI in stroke* (GYPSIE), realizado en 129 pacientes con AVC isquémico o hemorrágico, analizó mediante citometría de flujo la expresión dimérica de la GPVI y de la P-selectina en la superficie plaquetaria. Los resultados demostraron que las plaquetas obtenidas dentro de las primeras 8 horas desde el inicio de los síntomas, expresaban de forma significativa mayores niveles de GPVI total y dimérica ($p < 0{,}001$), así como una mayor expresión de P-selectina de las plaquetas en reposo ($p < 0{,}0001$) en comparación con el grupo control. Este hallazgo se asoció directamente con la gravedad del ACV. Asimismo, al comparar la expresión de GPVI a los

90 días con la muestra basal, esta continuó incrementándose ($p < 0,0001$)[26].

Por su parte, el estudio de fase IIa ACTIMIS, evaluó el uso de 1000 mg de glenzocimab por vía endovenosa frente a placebo en combinación con terapia trombolítica (con o sin trombectomía) en pacientes con ACV. Esta intervención demostró un perfil seguro, con una reducción numérica del sangrado cerebral y de la mortalidad en la cohorte de 60 pacientes[27]. En sintonía, el estudio ACTIVSAVE sugirió un beneficio potencial y una mejor evolución clínica a los 90 días en el grupo tratado con glenzocimab que recibió terapia antitrombótica y trombectomía mecánica concomitante, destacando la importancia de una mayor estratificación del riesgo al momento de la inclusión[28]. En contraste, el estudio GREEN fue detenido precozmente al demostrar futilidad. Tras el análisis conjunto de estos tres ensayos, se restringió la investigación a pacientes con ACV de mayor volumen pasibles de recibir terapia endovascular. Actualmente, el estudio GALICE, que evalúa el uso de glenzocimab frente a placebo sumado a trombectomía mecánica o trombólisis, se encuentra en curso[29]. Finalmente, existen otros inhibidores en desarrollo, como el EMA601, el cual presenta una potencia 50 veces mayor que el glenzocimab, aunque aún se encuentra en etapas iniciales de investigación[30].

Glenzocimab en síndrome coronario agudo

El estudio LIBERATE en pacientes con IAMCEST sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) tenía como objetivo demostrar la seguridad y la eficacia del glenzocimab frente a placebo a los 90 días del evento, midiendo la reducción del tamaño del infarto mediante resonancia magnética cardíaca (31). Este ensayo fue suspendido en abril de 2025 debido a la falta de fondos suficientes. Por su parte, el estudio de fase IIb GLORIA, también en pacientes con IAMCEST, posee un diseño similar al LIBERATE. Su objetivo primario es evaluar la eficacia del glenzocimab frente a placebo en la reducción del área del infarto a los 90 días, así como su perfil de seguridad en la población estudiada desde su ingreso en emergencias hasta la unidad coronaria; actualmente, este protocolo se encuentra en curso.

Otros escenarios clínicos

El glenzocimab también se evaluó en el contexto de la pandemia de COVID-19 mediante el estudio de fase II **GARDEN**, enfocado en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) secundario a la infección por SARS-CoV-2. Dicho ensayo demostró que el fármaco no previno de forma significativa la progresión clínica de la enfermedad, aunque confirmó un adecuado perfil de seguridad.

Revacept

El revacept es una proteína de fusión soluble constituida por el ectodominio de la GPVI enlazado a la fracción Fc de una inmunoglobulina humana (GPVI-Fc). Esta construcción incorpora una región bisagra específica que promueve la formación de un homodímero estable, el cual inhibe de manera competitiva la adhesión plaquetaria al colágeno y la consiguiente formación del trombo. Una de sus principales particularidades es que no solo se une al colágeno expuesto en el sitio de la injuria vascular, sino que también interactúa de forma competitiva con la fibronectina en superficies endoteliales activadas, así como con el colágeno tipo III presente en las placas ateroscleróticas (demostrado en modelos de ratones y conejos). Respecto a su perfil de seguridad preclínica, el fármaco indujo una prolongación moderada del tiempo de sangría en ratones[19,32-33]. Por su parte, los estudios de fase I demostraron que el revacept posee una vida media prolongada (67,7-136,6 horas) y un efecto inhibitorio de la adhesión plaquetaria dependiente de la dosis, sin alterar el recuento plaquetario ni los parámetros globales de la coagulación.

Revacept en estenosis carotidea

En el estudio multicéntrico de fase II Revacept CS/02, realizado en pacientes con estenosis sintomática de la arteria carótida interna, la administración de la dosis de 120 mg demostró una tendencia favorable en la eficacia del fármaco. Si bien no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en el número de nuevas lesiones cerebrales evaluadas mediante resonancia magnética ponderada por difusión, la dosis de 120 mg redujo de forma significativa el punto final combinado de seguridad y eficacia, el cual evaluaba la aparición de eventos isquémicos cardiovasculares y complicaciones hemorrágicas[34].

Revacept en cardiopatía isquémica:

El estudio de fase II ISAR-PLASTER en cardiopatía isquémica estable en plan de angioplastia para demostrar eficacia y seguridad de revacept, no

mostró diferencia significativa entre las dosis utilizadas (placebo, 80 mg y 120 mg). El punto final primario combinado fue mortalidad, IAM definido por elevación de troponina T (TT) al menos 5 veces al límite superior normal dentro de las 48 hs de la randomización; y el punto final de seguridad se utilizó eventos de sangrado dentro de los 30 días con *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) tipo 2–5, sin diferencias significativas. Los autores alegaron que el punto final de IAM medido por TT fue un punto subrogado de poco valor pronóstico y que la droga no actúa sobre las embolizaciones distales causantes del infarto tipo 4a[35].

Conclusión

En conclusión, el desarrollo de inhibidores de la GPVI representa uno de los avances más prometedores en la terapéutica antiagregante contemporánea, al ofrecer una estrategia innovadora centrada en la inhibición selectiva de la trombosis arterial sin alterar la hemostasia fisiológica subyacente. A diferencia de los esquemas antiplaquetarios tradicionales, agentes como el fragmento Fab glenzocimab y la proteína de fusión revacept han demostrado en ensayos clínicos la capacidad única de desacoplar la eficacia antitrombótica del riesgo de sangrado, un hito largamente buscado en la medicina cardiovascular y cerebrovascular. Si bien la evidencia clínica actual es preliminar y ha revelado escenarios de futilidad, la identificación de nichos terapéuticos específicos —como los accidentes cerebrovasculares de gran volumen pasibles de terapia endovascular o el infarto agudo de miocardio— define el rumbo de las investigaciones vigentes. El bloqueo selectivo de la GPVI deberá demostrar su eficacia y seguridad, no solo en los eventos agudos sino a largo plazo.

Abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular
ADP: adenosina difosfato
AHA: Asociación Americana de Cardiología
ARC-HBR: Consortium de investigación académica para alto riesgo de hemorragia
Btk: receptor Bruton's tirosin kinasa
Ca++: ion calcio
CD: clúster de diferenciación
DAG: diacilglicerol
DTAP: doble terapia antiagregante plaquetaria
FA: fibrilación auricular
FT: factor tisular
FcRγ: receptor fc gamma
Gads: Grb2 adaptador negativo de Shc
GI: gastrointestinal
GPVI: Glicoproteína plaquetaria VI
GPIb-IX-V: complejo glicoproteína plaquetaria Ib-IV-V
HNF: heparina no fraccionada
IAM: infarto agudo de miocardio
IAMCST: infarto agudo de miocardio con ST
IP_3: inositol1,4,5 trifosfato
ITAM: motivo de activación basado en tirosina del inmunoreceptor
LAT: linker de activación de células T
NOD2: oligomerización unión a nucleótido
P: fosforilación
PI3K: fosfatidilinositol 3 quinasa
PIP: fosfatidilinositol 4,5 bifosfato

Tabla 1. resumen de los trabajos randomizados con inhibidores de GPVI

Droga	Estudio	Fase	Información
Glenzocimab	ACT-CS-001 (CS0278)	I	Mostró en voluntarios sanos farmacocinética, farmacodinamia, seguridad, inmunogenicidad
	ACTIMIS[26]	I/II	ACV isquémico a dosis de 1000mg podría reducir hemorragia y mortalidad
	LIBERATE[30]	II	En IAMCST. Se detuvo por razones de apoyo económico
	ACTISAVE[27]	II/III	No se lograron objetivos primarios ni secundarios
	GREEN	II/III	En ACV isquémico. Terminado precozmente por futilidad
	GALICE[28]	II/III	En ACV está *on going*. Se incluyen pacientes con ACV extensos.
Revacept	PR15/01	I	En voluntarios sanos para evaluar farmacocinética, seguridad, tolerabilidad,
	Revacept Cs/02	II	Estenosis carotidea sintomática. 120 mg podrían reducir nuevos eventos y punto final combinado hemorragia/eventos isquémicos
	ISAR/ PLASTER[34]	II	Enfermedad coronaria estable. No logró objetivos primarios y secundarios

PKC: proteína-quinasa C
PLCγ2: fosfolipasa C gamma 2
RE: retículo endoplasmático
SEC: Sociedad Europea de Cardiología
SCA: síndrome coronario agudo
SFK: familia de las proteína-quinasas Src
Syk: tirosina-quinasa esplénica
TT: troponina T
TTA: triple terapia antitrombótica (antiagregante más anticoagulante)
TXA2: tromboxano A2
VWF: factor von Willebrand

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

Bibliografía

1. Byrne R A, Rosello X, Coughlan JJ, y col. Eur Hart J.2023; 44 (38):3720-3826 Esc Guidelines 2023 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191)
2. Martin SS, Aday AW, Allen NB y col. 2025 Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association. Circulation 2025 Feb 25;151(8):e41-e660. doi: 10.1161/CIR.0000000000001303. Epub 2025 Jan 27.
3. Blanco J, Carranza C, Goldemberg L y col. Boletín oficial de mortalidad de enfermedades no transmisibles 2022.
4. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, y col. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006;295: 1519–1530. https://doi.org/10.1001/jama.295.13.joc60038
5. Vranckx P, White HD, Huang Z y col. Validation of BARC bleeding criteria in patients with acute coronary syndromes: the TRACER trial. J Am Coll Cardiol 2016; 67:2135-2144.
6. Urban P, Mehran R, Colleran R. y col. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium frm High Bleeding Risk Eur Heart J 2019; 40:2632-2635. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372
7. Valgimini M, Bueno H, Byrne RA y col. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018; 39(3): 213-260. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419
8. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, y col. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. Eur Heart J 2019; 40:3757–3767. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz732.
9. Zito A, Landi A, Bhatt, DL y col. Dual antiplatelet Therapy duration in patientsat high bleeding risk. A systematic Review and Meta-Analysis.JAMA Cardiol 2026, doi:10.1001/jamacardiol.2026.122
10. Arai M, Yamamoto N, Moroi M, y col. Platelets with 10% of the normal amount of glycoprotein VI have an impaired response to collagen that results in a mild bleeding tendency. Br J Haematol. 1995; 89:124–130
11. Kleinschnitz C, Pozgajova M, Phan M, y col. Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein Ib, VI, and IIbIIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding. Circulation2007: 115(17):2323-2330.
12. Bigalke B, Stellos K, Weig HJ, y col. Regulation of platelets Glycoprotein VI in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome. Basic Res Cardiol.2009; 104(3):352-357.
13. Gawaz M, Vogel S, Pfannenberg C y col. Implication of Glycoprotein VI in theragnostic. Thromb Haemost 2014;112(1):1-6.
14. Kleinschnitz C, Pozgajova M, Pham M, y col. Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein Ib, VI, and IIb/IIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding. Circulation. 2007; 115: 2323–2330.
15. Clemetson JM, Polgar J, Magnenat E, y col. The platelet collagen receptor glycoprotein VI is a member of the inmmunoglobulin superfamily closely related to FcαR and the natural killer receptors. J Biol Chem 1999; 274 (41):29019-29024.
16. Andrews R, Arthur JF, Gardiner EE. Targeting GPVI as a novel antithrombotic strategy.J Blood Med 2014: 5:59-68.
17. Al-Tamimi M, Grigoriadis G, Tran H, y col. Coagulation-induced shedding of platelets GPVI mediated by factor Xa. Blood2011;117(14): 3912-3920.
18. Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, et al. Platelets and shear stress. Blood 1996, 88 (5):1525-1541.
19. Massberg S KonradI, Bültmann A y col. Soluble glycoprotein VI dimer inhibits platelets adhesion and aggregation to the injured vassel wal in vivo. FASEB J. 2004: 18(2):397-

399.

20. Ungerer M, Rosport K, Bültmann A y col. Novel antiplatelet drug revacept (Dimeric Glycoprotein VI-FCc) specifically and efficiently inhibited collagen-induced platelets aggregation without affecting general hemostasis in humans. Circulation 2011: 123(17): 1891-1899.

21. Fuentes E. Modulation of Glycoprotein VI and Its Downstream Signaling Pathways as an Antiplatelet Target. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 9882. https://doi.org/10.3390/ijms23179882

22. Parrella G, Nagy N, Watson s, y col. Platelet GPVI (Glycoprotein VI) and Thrombotic Complications in the Venous System. Arterioscler Thromb Vasc Biol2021 Nov;41(11):2681-2692. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316108

23. Ahmed MU, Kaneva V, Loyau S y col. Pharmacological blockade of glycoprotein VI promotes thrombus disaggregation in the absence of thrombin. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020; 40: 2127–2142. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314301.

24. Alenazy FO, Harbi MH, Kavnagh DP y col. Amplified inhibition of atherosclerosis plaque-induced platelet activation by glenocimab with dual antiplatelet therapy. J Thromb Hemost 2023,21:3236-3251.

25. Voors-Pette C, Lebozec C, Docterom P y col. Safety and tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ACT017, an antiplatelet GPVI (Glycoprotein VI) fab. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39: 956–964. https://doi.org/10.1161/ ATVBAHA.118.312314.

26. Induruwa I, McKinney H, Kempster C y col. Platelet surface receptor glycoprotein VI-dimer is overexpressed in stroke: The Glycoprotein VI in Stroke (GYPSIE) study. Plos one 2022, https://doi.org/10.1371/journalpone.026295

27. Mazighi M, Kohrmann M, Lemmens R y col. Safety and efficacy of platelet glycoprotein VI inhibition in acute ischaemic stroke (ACTIMIS): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 1b/2a trial. Lancet Neurol. 2024; 23:157–167. https://doi.org/ 10.1016/S1474-4422(23)00427-1.

28. Kohrmann M, Berrouschot J, Serena J y col. Glenzocimab Efficacy and Safety Added to Intravenous Thrombolysis With or Without Mechanical Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke—ACTISAVE: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. Stroke 2026; 57,(5): https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.125.052935

29. Glenzocimab in anterior stroke with large ischemic core eligible for endovascular therapy (GALICE). National Library of Medicine (US). Published 27 May 2024. Updated 25 June 2025. Accessed 29 August 2025. https://clinicaltrials.gov/ study/NCT06437431.

30. Navarro S, Talucci I, Göb V, y col. The humanized platelet glycoprotein VI Fab inhibitor EMA601 protects from arterial thrombosis and ischaemic stroke in mice European Heart Journal, Volume 45, Issue 43, 14 November 2024, Pages 4582–4597, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae482

31. Testing glenzocimab to treat heart attack and understand how it works. ISRCTN registry. Published 27 January 2023. Updated 14 April 2025. Accessed 29 August2025. https://www.isrctn.com/ISRCTN15443962?q=10.1186/isrctn15443962&filters=&sort=&offset=1&totalResults=1&page=1&pageSize=10.

32. Bültmann A, Li Z, Wagner S y col. Impact of glycoprotein VI and platelet adhesion on atherosclerosis–a possible role of fibronectin. J Mol Cell Cardiol. 2010; 49:532–542. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.04.009.

33. Schulz C, Penz S, Hoffmann Ch. Y col. Platelet GPVI binds to collagenous structures in the core region of human atheromatous plaque and is critical for atheroprogression in vivo. Basic Res Cardiol. 2008; 103:356–367. https://doi.org/10.1007/s00395-008-0722-3.

34. Uphaus T, Richards T, Weimar CH y col. Revacept, an inhibitor of platelet adhesion in symptomatic carotid stenosis: a multicenter randomized phase II trial. Stroke. 2022; 53:2718–2729. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037006.

35. Mayer K, Hein-Rothweiler R, Schüpke S y col. Efficacy and safety of Revacept, a novel lesion-directed competitive antagonist to platelet glycoprotein VI, in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention for stable ischemic heart disease: the randomized, double-blind, placebo-controlled ISAR-PLASTER phase 2 trial. JAMA Cardiol. 2021; 6:753–761. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0475.

36. Li R, Qiu Z, Cui Y, y col. Blocking platelet glycoprotein VI (GPVI) as a promising antithrombotic treatment. Drug Discovery Today 2025; 30 (10):1-10 https://doi.org/10.1016/j.drudis.2025.104473

37. Eur Heart J, Volume 39, Issue 3, 14 January 2018, Pages 213–260

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

Manejo del Síndrome Post-Trombótico (SPT) en Pediatría.

Management of Post-Thrombotic Syndrome (PTS) in Pediatrics.

Diana Altuna.

Hospital Italiano; CABA; Argentina.

diana.altuna@hospitalitaliano.org.ar

SIMPOSIO. MANEJO DEL TEV: ¿CUÁNDO CRUZAR LA FRONTERA DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE?

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
130-134, 2026

Palabras claves: post-trombótico, niños.

Keywords: post-thrombotic, children.

1. Introducción y Definición del Síndrome Po-Trombótico (SPT)

El Síndrome Pos-Trombótico (SPT) representa la complicación crónica más frecuente y debilitante tras un episodio de trombosis venosa profunda (TVP) en la infancia.

Fisiopatológicamente, se define como una entidad clínica caracterizada por signos y síntomas de insuficiencia venosa crónica resultantes de la hipertensión venosa, el reflujo valvular y la obstrucción persistente.

En el contexto pediátrico, el SPT no solo compromete la calidad de vida y el desarrollo funcional del niño, sino que establece las bases para una progresión acelerada hacia trastornos venosos crónicos graves en la vida adulta.

Dada la creciente incidencia de eventos trombóticos en niños hospitalizados y que es esperable que los pacientes pediatricos vivan décadas luego de una TEV, es importante que el hematólogo pediatra domine las herramientas de evaluación y los factores pronósticos para mitigar el impacto de esta morbilidad a largo plazo.

2. Epidemiología

La epidemiología del tromboembolismo venoso (TEV) pediátrico, que incluye trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, ha experimentado una transformación radical, aumentando su incidencia en las últimas décadas particularme en niños hospitalizados. Según Raffini, se ha documentado un incremento del 70% en la frecuencia de diagnósticos de TEV en instituciones de EE. UU.[1] TEV puede llevar a una morbilidad a largo plazo significativa cuando se asocia al desarrollo de SPT.

Los reportes de **incedencia de SPT** en pediatría varian con un rango que va del 3% al 70%.[2,3] Se ha publicado que esta complicación afecta *aproximadamente a 1 en 4 a 6 niños* que presentan eventos trombóticos en miembros superiores o inferiores. Una revisión sistemática de la literatura comunicó una media ponderada de desarrollo de síndrome pos-trombótico (SPT) de aproximadamente el 25 % en niños con trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades, evaluados en el plazo de un año tras el diagnóstico mediante un instrumento pediátrico validado,[3] mientras que otra revisión

sistemática y meta-análisis de la literatura más reciente lo reporta en el 40% de los pacientes.[4]

3. Contexto Clínico en Pediatría

Desde un punto de vista práctico y en relación a SPT, podemos dividir las TVP pediatricas es dos grupos grandes con característiacas diferencente:

- *Trombosis relacionadas con Catéter Venoso Central (CVC):* Constituyen la gran mayoría de los casos de TVP en este grupo etario. Según el estudio prospectivo de Avila[5], el **88%** (275/313) de las trombosis en extremidades están vinculadas a la presencia de un CVC. Estas suelen afectar a pacientes más pequeños (mediana de edad de 3.5 meses) y presentan una menor carga trombótica inicial.
- *Trombosis no relacionadas con CVC:* Representan un grupo clínica y fisiopatológicamente distinto. Se presentan en pacientes significativamente mayores, con una mediana de edad de **14.8 años (177.6 meses)**. Estos casos se asocian a una mayor carga trombótica *(thrombus burden)*, mayor prevalencia de obesidad (30%) y una mayor tasa de recurrencia (0.04 por paciente-año)[5].

En el estudio mencionado se reporta una marcada diferencia en el **abordaje terapéutico inicial:** mientras que el 0% de los casos relacionados con CVC reciben trombolisis, el **42%** de los casos no relacionados con CVC requieren esta intervención debido a la severidad y extensión del trombo[5].

4. Fisiopatología: Mecanismos de Daño Vascular y Venoso

Antes de la descripción de la fisiopatología es necesario aclarar que es compleja y todavía no bien caracterizada y que los datos actuales son extrapolados mayoritariamente de estudios realizados en adultos. Dicho esto, se considera que el síndrome postrombótico (SPT) es consecuencia de una ***hipertensión venosa*** derivada de dos mecanismos principales: la ***insuficiencia valvular venosa***, que permite el reflujo sanguíneo en la vena, y la ***obstrucción residual*** del flujo de salida venoso causada por un estrechamiento de la luz o una oclusión trombótica, lo que provoca un aumento de la presión venosa. Tras una trombosis venosa profunda (TVP) aguda, la vena afectada experimenta un complejo proceso de recanalización que incluye la organización del trombo, la fibrinólisis y la neovascularización.[6] Este proceso se caracteriza por una respuesta inflamatoria que evoluciona de aguda a crónica, conduciendo a la recanalización de la vena a costa de daños en las válvulas y en la pared venosa. Si la recanalización venosa es incompleta, la obstrucción residual del flujo de salida provoca la formación de circulación colateral venosa con, alto riesgo de volverse incompetente y varicosa, y un aumento de la presión venosa. Es probable que la insuficiencia valvular sea el resultado del daño inducido por la respuesta inflamatoria, el propio trombo y la dilatación de la pared venosa distal a la obstrucción del vaso.[7] Con el tiempo, estos fenómenos conducen al desarrollo de hipertensión venosa con extravasación lo que se manifiesta clínicamente mediante edema, dolor y ulceración cutánea.[8]

La respuesta inflamatoria que acompaña y sucede a una TVP aguda probablemente desempeña un papel importante en el desarrollo del SPT al aumentar la producción de factores procoagulantes y favorecer el engrosamiento y la fibrosis de la pared venosa.[7]

El desarrollo del SPT puede dividirse en tres fases: 1) una fase aguda o trombótica caracterizada por la coagulación activa 2) una fase subaguda durante la cual se produciría neovascularización, la resolución del trombo y la recanalización venosa y 3) una fase crónica de remodelación la fibrosis de la pared venosa, lo que provoca rigidez y cicatrización de la pared venosa, así como un aumento de la presión venosa; esto deriva en un incremento de la filtración capilar y en inflamación, dando lugar a los síntomas característicos del síndrome pos-trombótico (SPT).[7]

Resumiendo: el desarrollo del SPT es una consecuencia directa de la alteración de la hemodinámica venosa y la integridad de la pared del vaso que presenta los siguientes componentes:

1. **Hipertensión Venosa y Reflujo:** El daño valvular inducido por el coágulo y la cascada inflamatoria persistente generan reflujo venoso, elevando la presión hidrostática transmural.
2. ***Obstrucción Venosa Residual y Fibrosis:*** La persistencia del trombo promueve una respuesta fibroproliferativa en la pared venosa, resultando en fibrosis y rigidez vascular persistente.
3. **Inflamación Crónica:** Los niveles elevados de citoquinas inflamatorias durante los primeros meses post-TVP contribuyen al daño valvular irreversible.
4. **Disfunción Microvascular:** La hipertensión ve-

nosa crónica se traslada a la microvasculatura, provocando edema intersticial, hipoxia tisular y, en etapas avanzadas, cambios tróficos en la piel.

4. Predictores de Riesgo y Factores Pronósticos

Se han identificado pocos indicadores pronósticos del desarrollo del síndrome postrombótico (SPT) luego de una trombosis venosa profunda (TVP) en edad pediátrica. Conocer los factores pronósticos del SPT es fundamental para identificar precozmente a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta complicación y poder diseñar intervenciones para reducir su incidencia.

Los factores predictores del SPT pediátrico estudiados en la literatura pueden clasificarse en:

1) factores relacionados con el paciente (índice de masa corporal [IMC], comorbilidades como cardiopatías congénitas, presencia de catéter venoso central [CVC]).

2) factores relacionados con el trombo (localización de la TVP, ausencia de resolución de la TVP, recurrencia de la TVP).

3) biomarcadores plasmáticos asociados al sistema de coagulación, trombofilia y/o la respuesta inflamatoria (niveles elevados de dímero D, factor VIII y proteína C reactiva [PCR])

4) factores relacionados con el tratamiento (momento de inicio y duración del tratamiento anticoagulante, uso de trombólisis mecánica o farmacológica).[9]

Mayor edad e índice de masa corporal (IMC) más alto se han asociado con una mayor incidencia de síndrome postrombótico (SPT) en esta población.10 Factores relacionados con el trombo, tales como la extensión de la TVP inicial, el número de vasos afectados y la falta de resolución de la TVP, también se han asociado con un mayor riesgo de SPT pediátrico.[10] Se ha investigado la asociación entre catéter venoso central (CVC) y el riesgo de SPT en pacientes pediátricos reportándose que la TVP asociada a CVC confirmada radiológicamente y el mayor número de catéteres utilizados predicen el desarrollo de SPT.[11]

Una revisión sistemática de la literatura identifica a la presencia de CVC, la oclusión venosa completa y la resolución incompleta del trombo como candidatos a factores pronósticos de SPT pediatrico.[4]

Respecto a biomarcadores, los hallazgos del Kids-DOTT Biobank ha identificado marcadores de "fase crónica temprana" (3 meses post-TVP) como factores pronósticos putativos con una fuerte asociación clínica, aunque perdieron significancia en el análisis multivariable.

- Amiloide A Sérica (SAA) elevada: Sugeriría que la inflamación sistémica persistente es pro-trombótica.
- Baja Capacidad Fibrinolítica: Indicaría una propensión a la obstrucción venosa residual.
- Veno-oclusión completa a las 6 semanas de tratamiento: Sería el predictor clínico-radiológico más fuerte de secuelas permanentes.[12]

5. Diagnóstico del Síndrome Postrombótico (SPT)

El diagnóstico del SPT pediátrico es fundamentalmente clínico, basado en la sintomatología referida por el paciente o sus cuidadores y en los hallazgos del examen físico estructurado.

- Ausencia de un "gold standar": No existe una prueba de laboratorio o estudio de imagen que sea por sí solo el estándar de oro para confirmar la presencia del SPT; los clínicos dependen enteramente de la aplicación de herramientas clínicas de valoración estandarizadas.
- Temporalidad recomendada: Para evitar confundir la sintomatología residual de un evento de TVP agudo con un SPT establecido de naturaleza crónica, el Subcomité de Hemostasia Perinatal y Pediátrica de la ISTH *(International Society on Thrombosis and Haemostasis)* recomienda diferir el diagnóstico de **"posible SPT" hasta los 6 meses** de la TVP aguda, y el de **"SPT definitivo" hasta transcurridos al menos 12 meses** del diagnóstico inicial.
- Cuadro Clínico Común: El síndrome se caracteriza por el desarrollo de una insuficiencia venosa crónica que se manifiesta clínicamente como ¨hinchazon¨de la extremidad, dolor, pesadez, calambres nocturnos, parestesias, prurito y claudicación venosa. Los signos objetivos incluyen edema con fóvea, dilatación de vasos superficiales (venas colaterales), cambios en la coloración cutánea (eritema o cianosis), hiperpigmentación, induración de la piel y ulceración en los casos más avanzados.

Es fundamental mantener el seguimiento durante de estos pacientes a largo plazo **(5 a 10 años),** especialmente en casos de TVP por CVC, ya que los síntomas pueden manifestarse o progresar tardíamente con el desarrollo cognitivo y físico del niño.

6. Escalas de Evaluación

• *Análisis Comparativo de Escalas*

Los estudios pediátricos clásicos han dependido de la extrapolación y adaptación de escalas diseñadas para adultos, pero recientemente se han validado y desarrollado herramientas específicas para niños con el fin de mejorar las propiedades de medición.

La identificación del SPT en pediatría presenta desafíos debido a la discordancia diagnóstica entre instrumentos. Existe una brecha de casi el 60% en la prevalencia reportada según la escala utilizada.[13]

El índice **CAPTSure©** se ha consolidado como la herramienta superior para la evaluación de la severidad del SPT pediátrico. Desarrollado mediante la técnica Delphi y el análisis de decisión multicriterio (MCDA), este instrumento otorga pesos específicos a los ítems basándose en el juicio clínico experto y la percepción del paciente. A diferencia de las escalas de suma simple, CAPTSure© reconoce que no todos los síntomas tienen el mismo impacto. El **dolor** y la **resistencia física** son los ítems con mayor peso relativo en la puntuación final.Utiliza una escala numérica de 0 a 100 puntos y ha demostrado una confiabilidad excelente tanto en el reporte directo del paciente como en el de los cuidadores (*proxies*), permitiendo una discriminación precisa entre SPT leve y moderado-severo. Así MVS y MJI restringen la evaluación de síntomas pediátricos subjetivos casi exclusivamente al dolor y la hinchazón debido a la dificultad histórica de medir la autopercepción en niños. CAPTSure© supera esto incorporando **más síntomas autoinformados** (como parestesias, pesadez, opresión y fatiga de la extremidad), pero controlando el sesgo mediante un **cuestionario estandarizado con definiciones operacionales rigurosas** para homogeneizar las respuestas entre los evaluadores y pacientes.[14,15]

7. Manejo Clínico y Estrategias Terapéuticas

El abordaje terapéutico en pediatría es complejo debido a la escasez de guías definitivas controladas. Por ello, las recomendaciones se extrapolan de adultos y se adaptan mediante estudios pilotos y series de casos pediátricas.[16]

• **Intervención Farmacológica**

La *anticoagulación* terapéutica es fundamental durante el primer mes para prevenir la extensión del trombo. No obstante, no existe evidencia de que la anticoagulación prolongada reduzca la incidencia de SPT.

La *trombolisis* es una herramienta crucial pero selectiva, empleada en el **42%** de los casos no relacionados con CVC para reducir la carga obstructiva.

• **Prendas de Compresión Graduada (CG)**

Son la piedra angular del manejo físico. Según Avila, su uso produce una mejoría no lineal en la severidad del SPT.[16]

El **84%** de los casos se benefician de presiones bajas **(15-20 mmHg)**, mientras que un 9% requiere presiones de **20-30 mmHg**.

Para obtener una reducción de hasta 16 puntos en la escala CAPTSure©, se recomienda el uso de **8 a 12 horas diarias**, con una frecuencia mínima de **3 días por semana.**

• **Actividad Física y Ejercicio**

La actividad física estructurada ayuda a rehabilitar la función de bomba del músculo de la pantorrilla y a reducir la hipertensión venosa. El ejercicio post-trombosis venosa profunda (TVP) se considera seguro y subutilizado.Un ensayo piloto demostró que los pacientes en un régimen de actividad física prescrito (aumento del 25% sobre su actividad basal) mostraron mejoras significativas en las puntuaciones de SPT en comparación con el cuidado estándar.[17]

• **Estilo de Vida y Comorbilidades**

La obesidad es un factor de riesgo modificable

Escala	Población Diana	Umbral de Diagnóstico	Sensibilidad/Características
Villalta (Adultos)	Adultos	Puntuación 5	Baja sensibilidad en jóvenes; reporta solo un 13.3% de prevalencia.
Villalta Modificada	Pediátrica	Puntuación \ 1	Alta sensibilidad (76.7%); cualquier signo/ síntoma califica.
Manco-Johnson (MJI)	Pediátrica	Puntuación \ 1	Validada por la ISTH; prevalencia del 73.3%; centrada en signos físicos.

crítico, presente en el 30% de los pacientes con TVP no relacionada con CVC. El manejo nutricional y el ejercicio físico (para mejorar la bomba muscular venosa) son componentes esenciales del plan terapéutico.

9. Conclusiones y Recomendaciones para la Práctica

El síndrome postrombótico (SPT) es una complicación de la trombosis venosa profunda (TVP) pediátrica cada vez más reconocida, que puede conllevar una morbilidad significativa y una mala calidad de vida para los pacientes afectados. Si bien la comprensión de la epidemiología y de los mecanismos subyacentes que conducen al desarrollo del SPT pediátrico ha mejorado, persisten lagunas importantes en el conocimiento sobre su fisiopatología, los factores de riesgo, la prevención y el tratamiento en la población infantil. Son necesarios modelos de predicción de riesgo de SPT, con el objetivo de identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar esta complicación para reducir tanto el riesgo como la gravedad del SPT. Por último recordar que el SPT pediátrico es una condición dinámica que requiere vigilancia estrecha.

Bibliografía

1. Raffini, L.,Huan YS, Witmer C et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. Pediatrics 2009; 124:1001-8
2. Kuhle S, Koloshuk B, Marzinotto V, et al. A cross-sectional study evaluating post- thrombotic syndrome in children. Thromb Res 2003; 111:227–33
3. Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. Haematologica 2010; 95:1952–9.
4. Engel E, Nguyen A, Amankwah E, et al. Predictors of postthrombotic syndrome in pediatric thrombosis: A systematic review and meta-analysis of the literature. J Thromb Haemost. 2020;18:2601-2612.
5. Avila L, Amiri N, De R, et al. Characteristics of upper- and lower-extremity deep vein thrombosis and predictors of postthrombotic syndrome in children. Blood Advances. Blood Advances 2021;5: 3737-47.
6. Meissner MH, Zierler BK, Bergelin RO, et al. Coagulation, fibrinolysis, and recanalization after acute deep venous thrombosis. J Vasc Surg 2002;35:278-85
7. Wakefield TW, Henke PK. The role of inflammation in early and late venous thrombosis: are there clinical implications? Semin Vasc Surg 2005;18:118- 29
8. Manco-Johnson MJ. Postthrombotic Syndrome in children. Acta Haematol 2006;115:207-13
9. Betensky M, Goldenberg N. Postthrombotic Syndrome in children.Thromb Research 2018;164:129-35
10. Kumar R, Rodriguez V, Matsumoto JM, et al. Prevalence and risk factors for post thrombotic syndrome after deep vein thrombosis in children: a cohort study. Thromb Res 2015;135(2):347–51
11. Polen E, Weintraub M, Stoffer C, et al. Post-thrombotic syndrome after central venous catheter removal in childhood cancer survivors: A prospective cohort study. Pediatr Blood Cancer 2015;62:285-90
12. Betensky, M., Amankwah, E. K., Goldenberg, N. A. et al. Plasma fibrinolysis, inflammatory markers, and post-thrombotic syndrome: preliminary findings from the Kids-DOTT Biobank. Blood Advances 2021;5:233-39.
13. Davenport, J., Iosifescu, S., Raffini, L. Comparison of three post-thrombotic assessment tools in young patients with deep venous thrombosis demonstrates significant variability. Blood 2013;122::1129
14. Avila L, Brandao L, Williams S et al. Development of CAPTSure© – a new index for the assessment of pediatric postthrombotic syndrome. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2016;14:24766-85.
15. Avila L, Feldman B, Pullernayegum E et al. Postthrombotic Syndrome in children: Measurement properties of CAPTSuer, a new diagnostic tool. Res Pract Throm Haemost 2019;3:652-57
16. Avila, L. et al. Compression garments for the management of pediatric post-thrombotic syndrome: A prospective longitudinal study. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2021;19:3073-79.
17. Hasan R, Hanna M, Zhang S et al.Physical activity in children at risk of postthrombotic sequelae: a pilot randomized controlled trial. Blood Advance 2020;15:3767-75

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

Reactivos de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada: ¿Cuál, cuándo y para quién?

Activated Partial Thromboplastin Time Reagents: Which, When, and for Whom?

Germán Detarsio.

Cátedra de Hematología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe. Argentina.

SIMPOSIO. APTT Y TP: ENSAYOS SENCILLOS, DILEMAS COMPLEJOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 135-138, 2026

Palabras claves: Coagulación; TTPA; Uso.

Keywords: Clotting; APTT; Use.

Introducción

El Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA) es un ensayo coagulométrico básico en el laboratorio de hemostasia, diseñado para evaluar la integridad de las vías intrínseca y común de la cascada de la coagulación. Específicamente, mide la actividad de los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II (protrombina) y del fibrinógeno. A pesar de ser una prueba de rutina, su interpretación dista de ser simple, exige un análisis profundo de las variables técnicas, clínicas y biológicas que condicionan sus resultados[1].

Históricamente, el TTPA surge de la necesidad de superar las limitaciones analíticas de mediados del siglo XX. Entre 1930 y 1950 se aislaron y caracterizaron múltiples factores de la coagulación (FVIII en 1936, FV en 1947, FVII en 1951, FIX en 1952 y FXI en 1953). En ese entonces los intentos por cuantificar el FVIII, dependían del tiempo de protrombina en dos etapas, un método técnicamente complejo y carente de sensibilidad para diferenciar un plasma normal de uno hemofílico. A partir de las observaciones del Dr. Langdell, se identificó que una fracción de la tromboplastina tisular (tromboplastina parcial) permitía corregir esa limitación mediante una técnica sencilla de una sola etapa.

En 1954, Bell y Alton optimizaron la obtención de este componente (la cefalina) mediante extracción clorofórmica a partir de un liofilizado de cerebro humano. Finalmente, basándose en los trabajos de Margolis (1958) sobre la activación de contacto, Robert Proctor y el Dr. Samuel Rapaport introdujeron en 1961 el uso de caolín para estandarizar y estabilizar la activación de la prueba, dando origen a la metodología que utilizamos globalmente hasta el día de hoy[2].

Selección de Reactivos: ¿Cuál TTPA utilizar?

No existe un reactivo "universal" o único de TTPA; su desempeño, sensibilidad y especificidad dependen

críticamente de su composición, fundamentalmente del tipo de **activador de superficie** y de la concentración y composición de los **fosfolípidos**. Por ende, la selección del reactivo debe alinearse con la sospecha clínica y la plataforma analítica disponible en el laboratorio[3]. Todo esto depende de las siguientes variables:

- **Activadores de contacto:** Los reactivos contemporáneos emplean principalmente cuatro tipos de activadores con carga negativa para iniciar la vía intrínseca: **ácido elágico** (polifenol estable y preciso), **sílice** (micronizada o coloidal, que mimetiza la fase de contacto *in vivo*), **caolín** (activador particulado tradicional) y **celite** (tierra de diatomeas). Es crucial destacar que los reactivos basados en caolín o celite generan soluciones opalescentes o turbias que interfieren con los coagulómetros de lectura foto-óptica, quedando estrictamente restringidos a las plataformas de detección mecánica del coágulo. Asimismo, la robustez técnica del sistema depende del cumplimiento estricto de los tiempos de incubación del fabricante; variaciones sutiles en esta fase alteran la cinética de activación de contacto y modifican drásticamente la sensibilidad del ensayo[3].
- **Concentración y origen de los fosfolípidos:** La concentración y el origen/composición de los fosfolípidos del reactivo de TTPA determinan el potencial procoagulante del sistema y su susceptibilidad a interferencias. Regulan, fundamentalmente la sensibilidad al anticoagulante lúpico (AL) y la linealidad en la respuesta a la heparina. Aunque inicialmente se utilizaban extractos tisulares animales, hoy disponemos de fosfolípidos de origen vegetal y sintéticos. Se ha demostrado que una baja concentración de lípidos maximiza la sensibilidad a los inhibidores tipo AL, lo cual se manifiesta al interferir con la formación de los complejos "tenasa" y "protrombinasa", mientras que las proporciones de fosfatidilserina (PS) y fosfatidilinositol (FI) modulan la linealidad de la respuesta y la sensibilidad a la heparina[4-6].

2. Indicaciones Clínicas: ¿Cuándo solicitarlo?

El uso del TTPA debe basarse firmemente en la evidencia para evitar diagnósticos erróneos y la indicación de estudios adicionales costosos.

Monitoreo terapéutico de anticoagulantes:

No existen reactivos de TTPA formulados exclusivamente para fármacos específicos; la estrategia clínica radica en conocer la sensibilidad de la plataforma local mediante el uso de calibradores específicos aplicados al reactivo más adecuado según el mecanismo de acción del fármaco.

- **Heparina no fraccionada (HNF):** Las guías actuales recomiendan que el rango terapéutico local (históricamente estimado de forma empírica entre 1.5 y 2.5 veces el valor del control normal) se correlacione estrictamente con niveles de anti-Xa de 0.3 a 0.7 UI/ml. Para ello, se prefieren reactivos basados en ácido elágico o sílice coloidal, con un aporte de fosfolípidos que asegure una respuesta lineal al fármaco y posea baja sensibilidad al AL.
- **Inhibidores directos de la trombina (IDT):** En el caso de la bivalirudina o argatroban, el TTPA es de utilidad, pero presentan un "efecto meseta" a dosis altas. Por este motivo, en escenarios críticos se prefiere el tiempo de trombina diluida o ensayos basados en ecarina.
- **Anticoagulantes orales directos (DOACs):** Para dabigatrán y xabanes, las guías recomiendan evaluar la sensibilidad de las plataformas locales de TTPA mediante calibradores comerciales específicos, que ofrecen únicamente una estimación cualitativa o semicuantitativa de la actividad plasmática. Esto solo permite estimar la actividad plasmática del fármaco. Si bien los DOACs tienen propiedades farmacocinéticas predecibles que hacen innecesario el monitoreo rutinario, en situaciones especiales, cuando se requiera una cuantificación precisa (hemorragia severa, urgencia quirúrgica o sospecha de falta de adherencia), deben emplearse ensayos específicos[7].

Nota sobre la discordancia clínica: El uso de calibradores en entornos *in vitro* puede sobreestimar la sensibilidad del reactivo en el laboratorio, lo que, en la práctica médica, podría subestimar la concentración real del fármaco circulante en el paciente (*in vivo*).

Interferencias Biológicas e Inflamación:

- **Sepsis y procesos inflamatorios:** En pacientes críticos, un TTPA prolongado se comporta más como un biomarcador de gravedad fisiopatológica que como un predictor del riesgo hemorrágico. Esta prolongación suele deberse al consumo de factores por inmunotrombosis, a la deficiencia de FXII (presente en hasta el 48% de los pacientes en cuidados intensivos) o a la interferencia de

reactantes de fase aguda[8].

- **El rol de la PCR:** Elevaciones marcadas de la proteína C reactiva (PCR) pueden prolongar el TTPA artificialmente *in vitro*[9]. Por el contrario, incrementos marcados de citoquinas proinflamatorias pueden elevar los niveles plasmáticos de FVIII, FV o fibrinógeno, lo que acorta el TTPA y llega a enmascarar el efecto de los anticoagulantes.

3. Población objetivo: ¿Para quiénes es útil?

- **Pacientes sintomáticos:** Es un estudio mandatorio e indiscutible en individuos con antecedentes personales o familiares firmes de diátesis hemorrágica (hematomas espontáneos, hemartrosis o hemorragias postquirúrgicas)
- **Evaluación de la vía intrínseca (Hemofilia A y B):** El TTPA es útil para el diagnóstico y monitoreo de terapias sustitutivas. No obstante, las nuevas moléculas de factores de vida media extendida (EHL) introducen sesgos analíticos severos frente a los calibradores estándar de plasma humano. Si bien los laboratorios que producen esas moléculas suelen hacer recomendaciones sobre los reactivos adecuados para controlar a los pacientes que las reciben. Para sortear esta limitación, un estudio multicéntrico reciente realizado en Argentina validó que el uso de un estándar de calibración específico, elaborado a partir del propio producto terapéutico (Albutrepenonacog Alfa), permite obtener valores de recuperación clínicamente aceptables, utilizando diversos reactivos de TTPA, de manera independiente de la plataforma empleada, consolidando esta estrategia como una herramienta factible y necesaria para nuestro medio[10].
- **Sensibilidad a deficiencias de factores:** La capacidad para detectar deficiencias leves varía ostensiblemente según el reactivo. Cumpliendo con los lineamientos de validación, algunos reactivos prolongan su tiempo ante niveles de FVIII inferiores al 49%, mientras que otros recién lo hacen cuando el factor cae por debajo del 35%[11,12]. Es fundamental destacar, en línea con lo demostrado por Martinuzzo y col.[11], que las sensibilidades teóricas calculadas mediante las guías CLSI[12] (usando mezclas in vitro con pooles comerciales) suelen diferir de la sensibilidad real observada en muestras de pacientes, debido a las variables biológicas de cada plasma en particular.
- **Detección de Anticoagulante Lúpico:** Los reactivos optimizados para el screening de AL son aquellos con una baja carga lipídica (independientemente de su activador), ya que permiten evidenciar la neutralización de los fosfolípidos por parte de los anticuerpos interfiriendo en su participación en la formación de los complejos "Tenasa" y "Protrombinasa"[6]. Cabe advertir que algunos reactivos basados en sílice pueden asociarse a falsos positivos debido a la unión in vitro de la PCR al activador particulado en contextos inflamatorios agudos[9].
- **El TTPA es útil como predictor de sangrado en un estudio preoperatorio:** El TTPA **no es eficaz** como screening universal en pacientes sanos y asintomáticos. Debido a la distribución estadística normal de los rangos de referencia, un 2.5% de la población sana presentará un TTPA alterado sin una patología hemostática subyacente. Esto genera falsos positivos por deficiencias clínicas silentes (como la del FXII), presencia de AL transitorios o elevaciones de PCR, derivando en suspensiones quirúrgicas innecesarias, ansiedad, sobrecostos y la posibilidad de indicar tratamientos innecesarios. Paralelamente, un TTPA normal no descarta trastornos plaquetarios, enfermedad de von Willebrand leve o la deficiencia de FXIII. Por consiguiente, los consensos internacionales establecen que la evaluación preoperatoria debe fundamentarse en una anamnesis clínica dirigida y estructurada; asimismo, la indicación de pruebas de laboratorio se justifica únicamente ante la detección de antecedentes personales o familiares de riesgo hemorrágico[13].

Conclusión

El TTPA continúa siendo una herramienta fundamental en la práctica hematológica moderna. Su utilidad máxima se alcanza únicamente cuando se integra con la historia clínica detallada del paciente y se conocen rigurosamente las limitaciones técnicas del reactivo y la plataforma analítica empleada. La estandarización de los rangos de referencia locales y la selección crítica del reactivo son pilares indispensables para optimizar la seguridad del paciente y la precisión diagnóstica.

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

Bibliografía

1. Fritsma GA, Dembitzer FR, Randhawa A, et al. Recommendations for Appropriate Activated Partial Thromboplastin Time Reagent Selection and Utilization. Am J Clin Pathol 2012; 137: 904-908.
2. Proctor RR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first-stage plasma clotting factor deficiencies. Am J Clin Path. 1961; 36: 212-219.
3. Baker P, Platton S, Gibson C, et al. British Society for Haematology, Haemostasis and Thrombosis Task Force. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. Br J Haematol. 2020 Nov; 191(3): 347-362.
4. Stevenson KJ, Easton AC, Curry A, Thomson JM, Poller L. The reliability of activated partial thromboplastin time methods and the relationship to lipid composition and ultrastructure. Thromb Haemost. 1986 Apr 30; 55(2): 250-8.
5. Kitchen S, Cartwright I, Woods TA, Jennings I, Preston FE. Lipid composition of seven APTT reagents in relation to heparin sensitivity. Br J Haematol. 1999 Sep; 106(3):801-8.
6. Detarsio G, Soler C, Paredes J, Milani AC, Ordi Ros J. Anticoagulante Lúpico: Sensibilidad de 19 reactivos comerciales de tiempo de tromboplastina parcial activado. Acta Bioquím Clín Latinoam 2007; 41 (4): 533-9.
7. Ceresetto JM, Tajer C, Duboscq C, Bottaro F, Casais P, Korin J y col. Recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (DOACs) anti Xa y anti IIa. Medicina (B. Aires) 82 (Suppl 2): 1-55.
8. Bachler M, Niederwanger C, Hell T, Höfer J, Gerstmeyr D, Schenk B, Treml B, Fries D. Influence of factor XII deficiency on activated partial thromboplastin time (aPTT) in critically ill patients. J Thromb Thrombolysis. 2019 Oct; 48(3):466-474. doi: 10.1007/s11239-019-01879-w. PMID: 31124034; PMCID: PMC6744379.
9. Erdem-Eraslan, L., Hens, J.J.H., van Rossum, A.P., Frasa, M.A.M. and Keuren, J.F.W. (2018), Inter-individual variability in phospholipid-dependent interference of C-reactive protein on activated partial thromboplastin time. Br J Haematol, 183: 681-683. https://doi.org/10.1111/bjh.15013
10. Martínez P, Arrieta V, Detarsio GA, Raviola M. Performance of a drug-specific calibration curve for monitoring treatment with Albutrepenonacog Alpha: A multicenter study in Argentina. International Journal of Laboratory Hematology. 2025; 47(4), 713-719.
11. Martinuzzo M, Barrera L, Rodríguez M, D'Adamo M, Opez M, Otaso J. Do PT and APTT sensitivities to factors' deficiencies calculated by the H47-A2 2008 CLSI guideline reflect the deficiencies found in plasmas from patients? Int. J. Lab. Hem. 2015; 37, 853–860.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. H47: One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test. 3rd Ed. CLSI; 2023.
13. Lester W, Bent C, Alikhan R, Roberts L, Gordon-Walker T, Trenfield S, et al. A British Society for Haematology guideline on the assessment and management of bleeding risk prior to invasive procedures. Br J Haematol. 2024; 204(5):1697-1713.

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

Pruebas de corrección con plasma normal de Tiempo de protrombina y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada prolongados

Prolonged Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time mixing tests. Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, Coagulation tests mixing studies

Marta E Martinuzzo.

Laboratorio Central, Sección Hemostasia, Hospital Italiano, CABA, Argentina
Departamento de Bioquímica Aplicada, Hospital Italiano Universidad, CABA Argentina.

marta.martinuzzo@hospitalitaliano.org.ar

SIMPOSIO. APTT Y TP: ENSAYOS SENCILLOS, DILEMAS COMPLEJOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
139-149, 2026

Palabras claves: Tiempo de protrombina, APTT, ensayos de mezcla con plasma normal.

Keywords: Prothrombin time, APTT, Mixing studies.

Introducción

Las pruebas clásicas de coagulación fueron diseñadas para evaluar el estado del sistema de coagulación en cuanto a su composición y funcionalidad. Estas pruebas se realizan en plasma citratado pobre en plaquetas. Los mismos son el tiempo de protrombina (TP) cuyo principio se basa en la activación del sistema a través del agregado de factor tisular, fosfolípidos e iones calcio y el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) que se basa en la activación del sistema con sustancias particuladas o no, con alta carga negativa, fosfolípidos y calcio. Conociendo su desempeño y sensibilidad a la deficiencia de diferentes factores de la coagulación, así como sus limitaciones, se puede tener orientación sobre la disminución importante de factores de coagulación que podrían estar asociadas a manifestaciones hemorrágicas. No obstante, la prolongación de estas puede deberse a la presencia de un efecto inhibitorio y /o interferente. Por este motivo, se desarrollaron ensayos de mezcla con plasma normal que permiten evaluar la naturaleza y decidir qué estudios realizar para caracterizar la alteración. No obstante, ha sido reconocida su complejidad en la correcta muestra, realización e interpretación de los ensayos de mezcla de TP y APTT[1-3].

¿Cuándo debemos abordar un ensayo de mezcla?

Es importante tener en cuenta que muchas veces se realizan estudios de coagulación clásicos, TP y APTT, en la evaluación prequirúrgica y, a partir del hallazgo de una prueba clásica prolongada sin motivo aparente, el ensayo de mezcla es una de las estrategias a considerar. También puede utilizarse durante el seguimiento de pacientes en situaciones críticas con manifestaciones hemorrágicas o sospecha de coagulación intravascular diseminada (CID) u otro tipo de deficiencias. Excepcionalmente, pueden ser útiles en pacientes de emergencia que pueden ingresar inconscientes y se desconoce la medicación que recibe, por ejemplo, algún anticoagulante. El abordaje de un resultado "anormal" requiere de estrategias

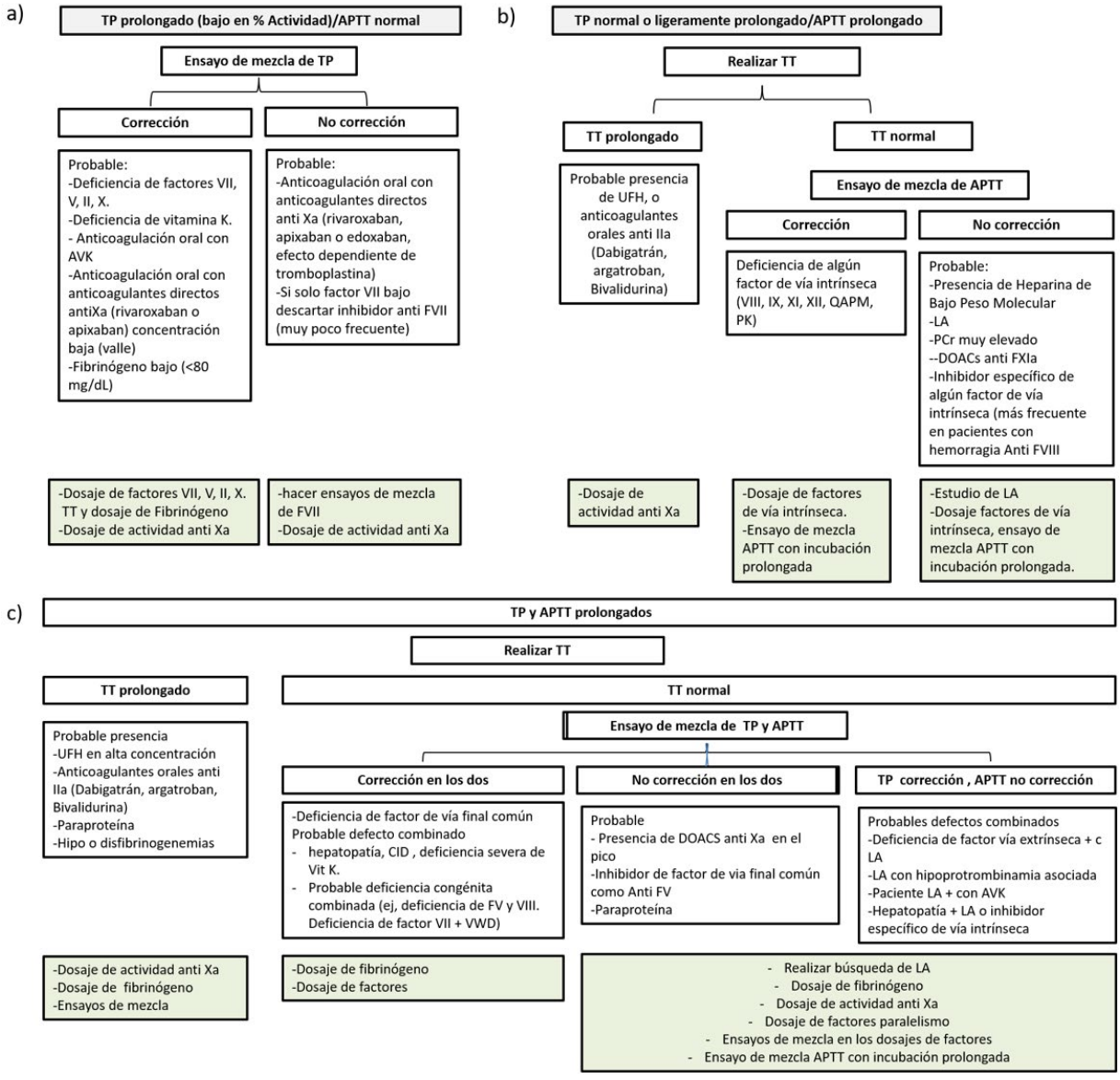
que puede depender del médico solicitante o en situaciones especiales dependiendo de las instituciones, regulaciones y algoritmos del laboratorio[4]. Dentro de estas estrategias podemos mencionar la incorporación de pruebas reflejas como tiempo de trombina (TT), dosaje de fibrinógeno y un ensayo de mezcla. (Ver Figura 1)

Por lo tanto, el ensayo de mezcla, ejecutado correctamente, en situaciones de bajos recursos en el laboratorio puede orientar sobre la probable alteración y definir derivar una muestra a un laboratorio especializado mientras se toman medidas terapéuticas o acciones tempranas en el paciente. Por ejemplo, en un paciente que está recibiendo tratamiento anticoagulante, pero se desconoce el fármaco que recibe, la no corrección con plasma normal del TP puede orientar a que está recibiendo un DOAC.

También existen situaciones específicas como investigar la presencia de un efecto inhibitorio en un paciente hemofílico severo para la búsqueda inhibidor, o cuando se está investigando un anticoagulante lúpico (LA).

Los ensayos de mezcla han sido usados desde hace más de 60 años, no obstante, los aspectos sobre la correcta realización, análisis e interpretación de los resultados siempre han estado poco estandarizados. Por este motivo la ISCH ha desarrollado una serie de recomendaciones de expertos sobre el tema que tra-

Figura 1. Algoritmos de ensayos a realizar para caracterizar prolongaciones de TP y/o APTT



ta de estandarizar el pedido de estudio, la realización y la interpretación de resultados de estas prácticas[5].

Preanalítica:

1- Selección del paciente a quien se le debe hacer un ensayo de mezcla

Recomendaciones

- **Evaluar el correcto intervalo de referencia (IR).** Se debe tener en cuenta que un rango de referencia como media más 2 (DS) o el percentilo 95, existe al menos un 2.5 % de resultados que darán más prolongados del límite superior dentro de la población. Adoptando un punto de corte más alto (media más 3 SD o percentilo 99, se reduce esa proporción.
- **Tener acceso a los datos de Historia Clínica del paciente** para ver si amerita realizarlo. Existen muchas situaciones en las que el este ensayo puede verse interferido y no se obtenga un resultado correcto.

Importante evaluar la situación actual del paciente. Por ejemplo, pacientes con inhibidor específico tratado en el momento actual con algún agente by paseante o anticuerpos biespecíficos, o pacientes con alguna coagulopatía que haya sido tratado recientemente con plasma fresco congelado o concentrados de factores.

De la misma manera la posibilidad de que el paciente esté recibiendo anticoagulantes, ya que los orales directos que afecten PT y/o APTT, las heparinas y espuriamente los antagonistas de la Vit K pueden generar mezclas que no corrijan con plasma normal según la concentración presente o el grado de alteración provocada respectivamente. Todas estas situaciones están reflejadas en la Tabla 1[5].

Por todo esto en pacientes en los que se verifiquen estas terapias mencionadas no deben ser sujetos a ensayos de mezcla.

Otro punto importante es que los ensayos de mezcla solo deben realizarse en resultados de TP y APTT que dan prolongados. La única excepción se puede observar excepcionalmente durante el estudio de un LA en pacientes con enfermedad autoinmune o sospecha de síndrome antifosfolípidos en los que puede observarse "efecto cofactor" (tiempo de la mezcla más prolongado que el tiempo del paciente) tanto en el APTT como en el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido con resultados del plasma del paciente dentro del IR[6], generalmente cercano al límite superior, pero este tema excede la presente revisión.

2- Preanalítica de la muestra

Solo se deben procesar muestras de citrato de sodio 0,11 M (no EDTA, no Citrato 0.13 M, no heparina). Recolección, transporte y conservación de las muestras según guía de la CLSI 21 2024[7] y recomendaciónes de la ICSH[8]. La estabilidad de la muestra debe seguir lo establecido en guías internacionales o en el IFU del fabricante. En caso contrario se debe verificar/validar localmente la estabilidad del plasma a períodos más prolongados de lo establecido.

Llenado de muestra > 90%, si está verificado localmente entre 80 y 90% de llenado puede aceptarse.

Muestras con HTO > 55% sacada en tubo sin corregir no deben ser sometidas a ensayo de mezcla hasta que no se saque nueva muestra con corrección del citrato. Si da normal, no se realiza estudio de mezcla. Si se confirma prolongación de la prueba, se debe realizar ensayo de mezcla.

¿Cómo se realizan los ensayos?

- Para la determinación de estos ensayos se realiza una mezcla en iguales proporciones de plasma del paciente y de un pool de plasma normal (PPN). No se debe utilizar una única muestra con PT y APTT normales[5,9].

Preparación y conservación de PPN

Debe contener al menos 20 muestras de donantes sanos. Al aumentar el número de muestras normales incluidas en la preparación del PPN se incrementa la probabilidad de que la concentración de todos los factores esté cercana al 100 UI/dL.

Al menos el factor VIII debe ser medido antes de guardar y poner en uso el PPN preparado. Idealmente pueden medirse FXII, Calicreína y Quininógenos de alto peso molecular (siendo estos dos últimos inaccesibles en la mayor parte de los laboratorios clínicos). El nivel ideal esperado es 100 (80 -120) UI/dL. El Valor de PT y APTT deben ser cercanos a la media del IR normal.

Debe verificarse un recuento plaquetario <10x10^9/L en el PPN antes de su congelamiento y uso.

La conservación debe realizarse en fracciones y congelarlas en freezer a -70°C y se debe utilizar luego del correcto descongelamiento 5 min a 37°C en baño térmico.

Tabla 1. Lista de situaciones preanalíticas del paciente o de la muestra, así como situaciones analíticas que pueden llevar a una mala ejecución o interpretación de los ensayos de mezcla (adaptada de Addock D y col, referencia 5)

Lista de situaciones preanalíticas y analíticas que pueden generar situaciones que pueden dificultar la ejecución e interpretar en los ensayos de mezcla pudiendo orientar a deficiencias o efectos inhibitorios no existentes, o enmascarando una deficiencia o un efecto inhibitorio	Lista de terapias anticoagulantes o antitrombóticas que pueden generar efectos inhibitorios y puedan generar situaciones difícilmente interpretables en los ensayos de mezcla
1. Problemas con preanalítica de la muestra: Exceso de plaquetas en plasma antes de congelar la muestra. 2. No realizar la incubación en caso de sospecha de inhibidor anti FVIII. 3. Temperatura del baño termostatizado fuera de los límites aceptables (37 ± 2°C). 4. El paciente recibió concentrado de factores antes de recolectar la muestra. 5. El paciente recibe agentes *by-paseantes* como FEIBA o anticuerpos bi-específicos. 6. La presencia de un inhibidor no neutralizante. 7. Inhibidor de título bajo o de efecto inhibitorio débilmente evidenciable. 8. Ausencia de PPN o utilización de PPN incorrectamente preparado con niveles de factores inferiores a 80 UI/dL. 9. Presencia de reactantes de fase aguda elevados, FVIII y fibrinógeno que pueden provocar un falso negativo en el ensayo de mezcla, o elevada Proteína C reactiva (PCr) que puede generar prolongaciones y efectos inhibitorios en el APTT. 10. Punto de corte mal establecido. 11. Límite superior del Intervalo de referencia de la prueba estableció demasiado alto (probable no detección de deficiencia o efecto inhibitorio), o demasiado bajo (probable detección de alteración de la prueba no real).	1. Administración de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o heparinoides. 2. Administración de inhibidores de trombina orales (dabigatran) o parenterales (bivalirudina), efecto dependiente del tiempo de toma de muestra después de la última administración y por ende de la concentración de anticoagulante presente en el plasma. 3. Tratamiento con anticoagulantes orales inhibidores de FXa (rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) que generan efectos inhibitorios en las pruebas de TP y menos frecuentemente en APTT. El efecto es dependiente del tiempo de toma de muestra después de la última administración y por ende de la concentración de anticoagulante presente en el plasma. 4. Presencia de anticoagulantes inhibidores de FXIa o FXIIs (Ej. Asundexian, Milvexian, o anticuerpos monoclonales anti FXIa o FXIIa) generando efecto inhibitorio en los ensayos de mezcla APTT. 5. Terapia trombolítica.

Recomendaciones[5]:

- La utilización de muestras de pacientes con valor normal de TP y APTT en la rutina diaria NO debe ser utilizada debido a que pueden tener reactantes de fase aguda como Factor VIII, Factor von Willebrand y Fibrinógeno muy elevados o no tener valores adecuados de todos los factores.
- La fracción de PPN debe utilizarse antes de las 2 horas de descongelamiento.

Características de sensibilidad de reactivos de TP y APTT utilizados

- **Sensibilidad de los reactivos:**
  - o Es importante conocer la sensibilidad de los reactivos utilizados de rutina para TP y APTT para utilizar aquellos que sea sensibles a concentraciones de todos los factores involucrados en el ensayo en niveles < 25-40%. No se deben utilizar reactivos con baja sensibilidad, ni tampoco aquellos que tengan excesiva sensibilidad y den valores superiores al límite superior al IR si la concentración de 1 factor es superior a 50 UI/dL. Existen métodos para evaluar la sensibilidad que no son siempre adecuados utilizando plasmas normales y deficientes de un solo factor, artificialmente preparados y liofilizados[10,11]. La opción de utilizar muestras normales de rutina y pacientes con deficiencias únicas de factores es una opción mejor[12], pero es más difícil de llevar a cabo en el laboratorio clínico.
  - o Es también importante tener información de la sensibilidad de los reactivos utilizados frente a heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (LMWH), así como a DOACS, por ejemplo, anti Xa, Anti IIa o Anti XIa.
  - o Fundamental conocer y consignar en el

informe que nivel de sensibilidad tiene al LA, baja, intermedia o alta, presenta el reactivo de APTT utilizado en la rutina diaria.

- **Intervalos de referencia de TP y APTT**

Los mismos deben ser calculados de manera directa en al menos 120 individuos sanos por los métodos recomendados por la CLSI EP28-A3C[13] o *International Federation of Clinical Chemistry Expert Panel on Theory of Reference Values*[14]. También pueden ser calculados de manera indirecta a través de muestras de la rutina diaria de individuos que hacen chequeos de control, pero utiliza un número muy superior de muestras. Los rangos deben ajustarse por edad en neonatos y niños.

Las condiciones preanalíticas de los individuos utilizados para el establecimiento son muy importantes, como abstenerse de ejercicio excesivo las 24 horas previas ala extracción, evitar situaciones de stress mental, la abstención de elementos grasos o de fumar en la mañana de la extracción, tomar la muestra por la mañana (7 a 9 am) e idealmente que el paciente haya estado sentado al menor 20 min[15].

La transferencia del IR del fabricante o de la literatura puede realizarse siempre que los mismos hayan sido calculados siguiendo los lineamientos de las guías internacionales, procesando 20 individuos sanos. Esta verificación debe hacerse al cambiar de tipo de reactivo, de lote de reactivo, de equipo y tipo de tubo de recolección de sangre[15].

Procesamiento del ensayo de mezcla

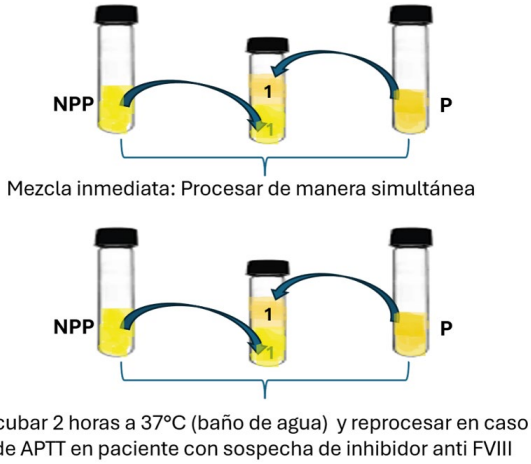
Recomendaciones[5,15,16]

- El mismo se hace combinando una parte de NPP y una parte del plasma del paciente.
- Deben realizarse procesando simultáneamente la muestra que presenta prolongación de PT y/o APTT, la mezcla y el PPN.
- Debe ser utilizado el mismo Sistema reactivo-instrumento utilizado en el ensayo basal para realizar el ensayo de mezcla. Si se utiliza otro reactivo, se debe procesar la muestra con este nuevo reactivo y proceder al ensayo de mezcla si el resultado es prolongado.
- Ensayos de mezcla con incubación prolongada a 37°C indicados en APTT, no en TP (altos falsos negativos y positivos).
- Para las mezclas incubadas deben utilizarse solo tubos de polipropileno con un volumen acorde a las alícuotas, no excesivamente grandes para evitar cambios de pH.
- En caso de muestras que se procesan en ensayos de mezcla inmediata e incubadas 2 hs a 37°C (en baño de agua monitoreado) deben procesarse tanto el normal, el paciente y la mezcla en cada fase.
- La mezcla control puede procesarse post incubación del PPN y del P, para evaluar el efecto de labilidad de los factores y poder demostrar el efecto tiempo y temperatura dependiente. No obstante, si en cada fase se utilizan ciertos índices como el Índice de acción anticoagulante o Índice de Rosner (ICA) y el porcentaje de corrección no sería indispensable realizar la mezcla control.

Métodos de análisis

Se han creado y utilizado muchos índices para interpretar los ensayos de mezcla a lo largo de los años[17], estos están detallados en la tabla 2.

Figura 2. Procedimiento del ensayo de mezcla con plasma normal



Ensayos de mezcla en TP prolongado

En un reciente estudio multicéntrico de más de 20 laboratorios[17], utilizando una gran cantidad de reactivos e instrumentos, se halló que el método de sustracción tuvo mala performance tanto en muestras con deficiencias como con efectos inhibitorios. Los métodos de sustracción II y III detectaban bien los efectos inhibitorios, pero daban 100% de falso efecto inhibitorio en las muestras con deficiencias. Al analizar los distintos criterios de razón todos tenían performances parecidas, siendo en el punto de corte 1.1 muy sensibles para determinar inhibidores, pero alta tasa de efecto inhibitorio en las deficiencias y en plasmas de pacientes con antagonistas de la Vitamina K (AVK). con punto de corte de 1.2, mejoraba la detección correcta de deficiencias y AVK pero perdiendo sensibilidad en la identificación de inhibidores. La performance del % de corrección para las mezclas de TP con punto de corte en 70% detectaron de manera óptima todas las deficiencias y los inhibidores con la excepción de un solo reactivo que no detectó correctamente el efecto inhibitorio de una muestra con Edoxaban[17].

En cuanto al ICA con punto de corte 15% también identificó de manera óptima el 100% de las deficiencias y AVK pero tuvo muy baja sensibilidad para detectar presencia de DOACS.

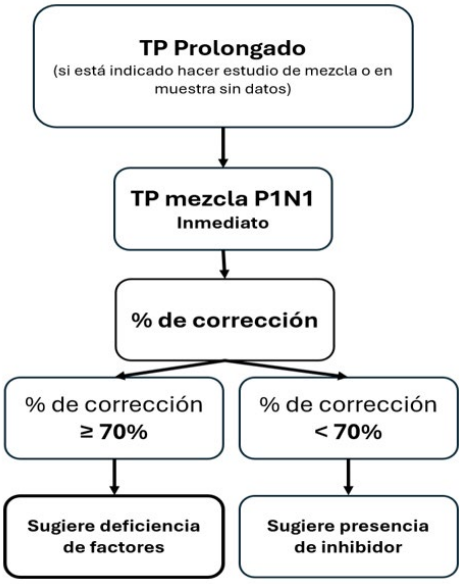
La recomendación de la ISCH del 2024[5] es realizar los ensayos de mezcla de TP solo de manera inmediata (figura 3) y utilizar el % de corrección con

Tabla 2. Métodos de cálculo para la interpretación de ensayos de mezcla

Método	Fórmula	Valores propuestos
Sustracción I	Mezcla P1N1 - LS IR del test	Dentro del IR del test
Sustracción II	Mezcla P1N1 - LS IR de mezclas donantes sanos	0 < LS del IR de las mezclas
Sustracción III	P - NPP	0 (corrige si es ≤ NPP)
Razón I	Mezcla P1N1 / media IR prueba	≤ 1.1 o ≤ 1.2
Razón II	Mezcla P1N1 / media IR de mezclas donantes sanos	≤ 1.1 o ≤ 1.2
Razón III	Mezcla P1N1 / NPP	≤ 1.1 o ≤ 1.2
% Corrección	[(P - Mezcla P1N1) / (P - NPP)] x 100	≥ 70%
ICA o Índice de Rosner	[(Mezcla P1N1 - NPP) / P] x 100	≤ 15%

ICA: Índice de Actividad Anticoagulante. NPP: Pool de plasmas normales.P: Plasma del paciente. LS: Límite superior. RR: Rango de referencia.

Figura 3. Algoritmo de interpretación de Ensayo de mezcla de TP (recomendación ICSH)



punto de corte 70% para la evaluación de los ensayos de mezcla de TP, a menos que se verifique localmente un punto de corte diferente.

Se llevó a cabo un estudio en nuestro laboratorio procesando 62 muestras con deficiencias únicas o combinadas de factores y 62 muestras con efecto inhibitorio por presencia de DOACS Anti IIa y Anti Xa con el objetivo de evaluar las recomendaciones de la ISCH y poder sacar puntos de corte locales[18]. Se verificó la mala performance de la razón III en los dos puntos de corte. El mejor criterio de corrección fue el % de corrección con punto de corte 70% arrojando 3.2% y 16.3% de resultados mal interpretados como deficiencia en muestras con DOAC, y con efecto inhibitorio en muestras con deficiencias, respectivamente, al utilizar Tromboplastina recombinante humana. Al utilizar el punto de corte sacado a partir de curvas ROC para % de corrección=65%, 6.6% y 11.5% de los resultados fueron mal interpretados como deficiencia en muestras con DOAC, y con efecto inhibitorio en muestras con deficiencias, respectivamente. Resultados similares fueron hallados tromboplastina de conejo, concluyendo que el punto de corte local calculado por curva ROC arroja resultados más equilibrados para ambas tromboplastinas, pero sin diferencias importantes a los hallados con el recomendado de 70%. Por otra parte, en el caso del ICA utilizando punto de corte recomendado de 15%, 50%y 3.2% de resultados mal interpretados como deficiencia en muestras con DOAC, y con efecto inhibitorio en muestras con deficiencias, respectivamente. Al utilizar el punto de corte de 10% sacado con curvas ROC, se obtuvieron 16.1% y 18.0% de resultados mal interpretados como deficiencia en muestras con DOAC, y con efecto inhibitorio en muestras con deficiencias, respectivamente, al utilizar tromboplastina recombinante humana. Resultados similares se observaron con tromboplastina de conejo. Esto evidenció que el % de corrección presenta mejor performance. Adicionalmente, se evaluó el criterio utilizado históricamente de manera local en Argentina que es la diferencia porcentual del % de actividad de TP de la mezcla comparado con el esperado, con punto de corte de 10%. Este criterio demostró sólo un 1.6% de deficiencias mal interpretadas como inhibidores, pero un 64% de las muestras con DOAC mal interpretadas como deficiencias. Esto sugiere que este criterio es inferior al % de corrección del TP en segundos.

Ensayos de mezcla en APTT prolongado

En cuanto a los ensayos de corrección del APTT debemos tener ciertas consideraciones: a) el ensayo de mezcla en muestras que, por hallazgo en un control, estudio prequirúrgico o en el abordaje de un paciente con manifestaciones de sangrado, presentan un APTT prolongado. En este caso se utiliza un reactivo de APTT utilizado de rutina que por recomendaciones internacionales deben ser muy sensibles a deficiencias de factores detectando al menos 35 a 45 U/dL, pero sin que se prolonguen a niveles superiores a 50 UI/dL, de los factores de vía intrínseca, pero en general con sensibilidad intermedia o baja al LA; b) ensayo de mezcla de APTT en muestras de pacientes en la búsqueda de un LA. En este caso, el APTT puede no prolongarse con reactivo de rutina, pero sí frecuentemente (no en el 100% de las muestras) con reactivos de sensibilidad alta al LA.

Es muy importante tener en cuenta lo que se busca en cada situación en la primera se requiere una situación óptima de sensibilidad y especificidad para detectar una deficiencia, en la segunda se prioriza la sensibilidad ya que la corrección es condición para cumplir los 3 pasos para el diagnóstico de LA, que se detecte prolongación, que se demuestre efecto inhibitorio y que se verifique la dependencia de fosfolípidos por acortamiento utilizando un reactivo de APTT con fosfolípidos concentrados[16,19,20]. Si bien la necesidad del ensayo de mezcla en la búsqueda de un LA ha sido discutida a lo largo de los años[21-23], ya que la dependencia de fosfolípidos concentrados es lo que finalmente confirma el diagnóstico, se considera que le confiere al diagnóstico mayor especificidad y es considerado necesario en las últimas guías. No obstante, siempre se debe tener en cuenta que los anticuerpos anti B2PI o Anti Protrombina que generan el efecto de LA se diluyen al medio en la mezcla con PPN, lo que, en caso de tener una baja concentración o expresión del efecto anticoagulante, podría no detectarse en el ensayo de mezcla[24,25].

En el estudio multicéntrico previamente mencionado[17], utilizando una gran cantidad de reactivos e instrumentos, se halló que los tres métodos de sustracción presentaban alta prevalencia de falso efecto inhibitorio en las muestras con deficiencias hasta un 100% en muestras con el método de sustracción III. Al analizar los distintos criterios de razón todos tenían performances parecidas, siendo en el punto de corte 1.1 muy sensibles para determinar inhibidores,

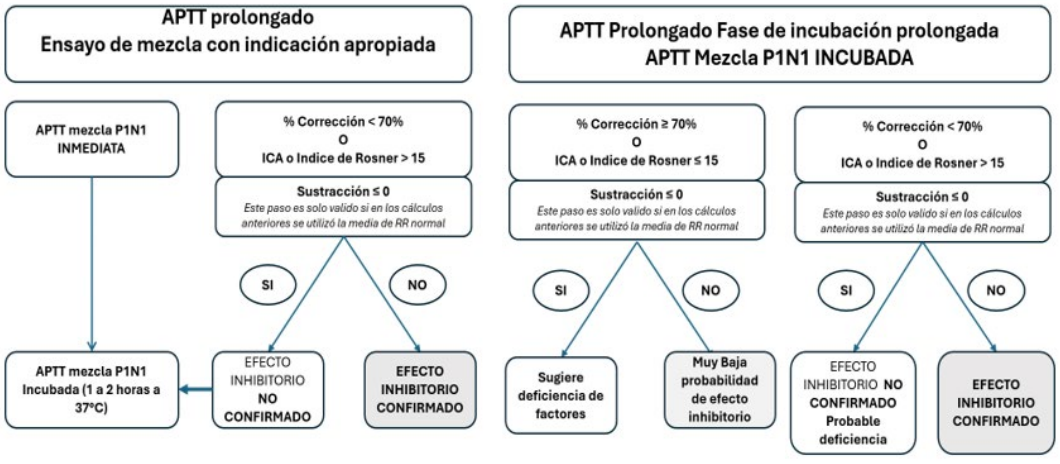
pero alta tasa de falsa efecto inhibitorio en las deficiencias mejorando la detección correcta de deficiencias, pero perdiendo la identificación de inhibidores en el punto de corte 1.2. La performance del % de corrección para las mezclas de APTT con punto de corte en 70% detectaron de manera óptima todas las deficiencias, HNF y LA, pero tuvieron mala detección en mezcla inmediata del Inhibidor anti FVIII de 0.6 UB/mL, pero, detectando correctamente el de 70 UB/mL. Estos hallazgos fueron poco variables entre los distintos reactivos. En el análisis de los ICA punto de corte 15% se observaron óptima detección de deficiencias, pero con altos porcentajes de falsos negativos en el efecto inhibitorio de los DOACS anti Xa, Apixaban y Edoxaban, del inhibidor anti FVIII de bajo título y en hasta un 28% de los LA. Al analizar estos resultados de acuerdo con el reactivo de APTT utilizado los falsos negativos de LA se debían a diferentes sensibilidades al LA de los reactivos, mientras que en los falsos negativos del resto de los efectos inhibitorios no se observaron mayores diferencias entre reactivos.

Las recomendaciones de la ICSH[5] para el ensayo de mezcla de APTT (ver Figura 4), son:

1- Utilizar un solo criterio de interpretación del ensayo de mezcla NO es recomendable, salvo que ese criterio haya sido validado localmente.
   Coincidente con este punto, se ha relatado de que la utilización de más de un criterio, la razón mezcla/N y el ICA con puntos de corte establecidos o verificados localmente, representa una estrategia que tiene más especificidad entre deficiencia de factores y la presencia de LA positivo[26,27].
2- Utilizar un algoritmo (figura 4) en el que se realice la interpretación concomitante del % de corrección (punto de corte 70%) y del ICA (punto de corte 15%), seguido por uno de sustracción III (mezcla-NPP) en caso de haber discordancia entre ellos, siendo esta >0 probable presencia de inhibidor, y ≤0 probable deficiencia. En el caso de que no se evidencie efecto inhibitorio en la mezcla inmediata, se debe pensar en realizar la mezcla con incubación prolongada para poder detectar inhibidores tiempo y temperatura dependiente contra factor VIII (especialmente en pacientes con hemofilia A y en pacientes con sangrado).
3- Informar conclusión del estudio como corrección probable deficiencia de factores o no corrección del ensayo de mezcla probable presencia de un inhibidor.
4- Si el valor numérico de los datos de la mezcla e índices son informados se sugiere colocar el punto de corte.
5- Para aquellos laboratorios en que estos cálculos se hacen manualmente, un proceso de control de errores clericales debe ser llevado a cabo.

En un estudio que evaluó las características de laboratorio de 24 pacientes con hemofilia adquirida[28], en los ensayos de mezcla inmediata al diagnóstico se evidenció que la sensibilidad de la razón Mezcla /NPP a punto de corte 1.2 era menor que cuando se consideraba el punto de corte local 1.16 (100%), mientras que la sensibilidad disminuye con el ICA, siendo muy baja al punto de corte de 15%, mejorando levemente a punto de corte local, el % de corrección a punto de corte 70% era muy insensible a la presencia de inhibidor Anti FVIII.

Figura 4. Algoritmo de interpretación de Ensayo de mezcla de APTT (recomendación ICSH)



Al realizar la mezcla incubada el 100% de las muestras a cualquiera de los dos puntos de corte evaluados demostraron el efecto inhibitorio, hallándose correlaciones con el título del inhibidor de 0.65 y 0.74 para los ICA y las razones Mezcla /NPP post incubación, respectivamente. (Tabla 3)

En un estudio realizado en nuestro laboratorio con 51 muestras con efecto inhibitorio y con 23 de deficiencias, utilizando 5 reactivos de APTT diferente considerados de rutina, se evaluaron la sensibilidad y especificidad para detectar efecto inhibitorio[29]. Se observó que la razón Mezcla /NPP presentaba muy alta sensibilidad, pero baja especificidad aún a puntos de corte por curva ROC. El ICA presentó sensibilidad moderada (entre 63 y 89%), pero muy alta especificidad a punto de corte de 15% con todos los reactivos, mejorando la sensibilidad a expensas de una leve disminución de especificidad a puntos de corte locales calculados por curvas ROC o excluyendo del análisis de LA positivos de manera variable según el reactivo. Mientras que el % de corrección a punto de corte de 70% presentó alta sensibilidad para detectar efecto inhibitorio (84 a 100%) con menor especificidad (70 a 89%) dependiendo del reactivo utilizado, aumentado esta última levemente con puntos de corte locales. Estos datos confirman que combinando distintos criterios con puntos de corte locales en caso de Razón Mezcla/NPP, ICA y % de corrección, se puede llegar a una definición más correcta de la presencia o no de un efecto inhibitorio.

Debemos destacar que la opción más sensible en la búsqueda de LA es la razón Mezcla /NPP, pero que incorporar el ICA a punto de corte local para casos de difícil interpretación es de utilidad.

Verificaciones, validaciones y control de calidad:

La verificación de los puntos de corte en los cálculos aplicados a los ensayos de mezcla debe ser considerada de acuerdo con el intento de uso. Si el punto de corte es para hallazgos de prolongaciones inexplicables de TP y APTT el mismo debe realizarse procesando muestras con deficiencias congénitas y adquiridas en diversos grados de deficiencias (leves, moderadas y severas) de un factor aislado o de deficiencias combinadas, inhibidores como LA, drogas anticoagulantes con efecto inhibitorio e inhibidores específicos de factores al menos 10 muestras de cada grupo. En el caso de puntos de corte de ensayos de mezcla para el diagnóstico de LA se deben probar idealmente 25 muestras LA positivas y 25 muestras con prolongaciones por deficiencias, pero con LA negativo.

Las recomendaciones de la ICSH[5] mencionan que debe tenerse en cuenta que en aquellos laboratorios donde el hallazgo de muestras alteradas es inusual un subrogante forzado, NO ideal, podría ser el agregado de anticoagulantes con efecto inhibitorio en distintas concentraciones a un PPN, el uso de distintas diluciones de PPN con solución salina como muestras inhibitorias y deficiencias, respectivamente.

La frecuencia de control de calidad debe establecerse a través de un plan de control de calidad individualizado, pero al menos una vez al mes y cuando se cambia lote de reactivo debería realizarse.

Se deben verificar los nuevos lotes de reactivos con muestras procesadas con el lote anterior o con controles de calidad.

Es recomendable participar de programas de control de calidad externa que incluyan ensayos de mezcla

Tabla 3. Performance de criterios de corrección diferentes en pacientes con inhibidor anti FVIII

Resultados de los ensayos de mezcla del APTT inmediato y post incubación en pacientes con Hemofilia Adquirida						
	Ensayo de mezcla inmediato del APTT			**Ensayo de mezcla post incubación del APTT**		
Parámetro	**Razón Mezcla/ PPN**	**ICA (%)**	**% Corrección del APTT (%)**	**Razón Mezcla/ PPN**	**ICA (%)**	**% Corrección del APTT (%)**
Punto de corte local	1.16	12	70	1.16	12	70
% de pacientes que presentaban efecto inhibitorio	100	72	40	100	100	100
Punto de corte recomendado	1.20	15	70	1.20	15	70
% de pacientes que presentaban efecto inhibitorio	84	58	40	100	100	100

con interpretaciones tanto para TP como APTT al menos 2 veces al año. En un ensayo, publicado previamente a las recomendaciones de la ICSH, demostró que los resultados de realización e interpretación de los APTT y los ensayos de mezcla de 2 muestras, una con Heparina no fraccionada (0.5U(mL) y otra deficiente en factor VIII con deficiencia de 0.13 U/mL no fueron ideales[30]. Solo el 15% de los 269 laboratorios participantes reconoció el efecto inhibitorio en la primera muestra y el 86% interpretó correctamente la deficiencia en la segunda, poniendo en evidencia la necesidad de mayor conocimiento y estandarización. Finalmente debe tenerse un procedimiento escrito en el laboratorio sobre las condiciones y procedimientos de los ensayos de mezcla, así como los cálculos y sus interpretaciones.

Conclusiones:

La realización y la interpretación correctas de los ensayos de mezcla de TP y APTT es un paso importante en la evaluación de los tiempos de coagulación prolongados no explicables para la detección de efectos inhibitorios. Las recomendaciones recientes constituyen un avance importante en los lineamientos para tener en cuenta tratando de estandarizar los aspectos preanalítico, analítico y post analítico interpretativo. Realizar los ensayos de mezcla en un marco de verificación local con reactivos e instrumentos de la práctica diaria, en un marco de control de calidad adecuado, permite que los mismos puedan ser utilizados como una herramienta importante en la orientación de los estudios a seguir o a recomendar para caracterizar apropiadamente la alteración observada.

Agradeciemiento: Un agradeciemiento al Dr Claudio Berger por la colaboración con esta publicación. Dedico este trabajo a la memoria de Joan.

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

Bibliografía

1. Adcock DM, Moore GW, Montalv˜ao SL, Kershaw G, Gosselin RC. Activated partial thromboplastin time and prothrombin time mixing studies: current state of the art. Semin Thromb Hemost. 2022; 49: 571-579. doi:10.1055/s-0042-1756196
2. Favaloro EJ, Bonar R, Duncan E, et al. Misidentification of factor inhibitors by diagnostic hemostasis laboratories: recognition of pitfalls and elucidation of strategies. A follow up to a large multicenter evaluation. Pathology. 2007; 39: 504-511.
3. Adcock DM, Favaloro EJ. Pearls and pitfalls in factor inhibitor assays. Int J Lab Hematol. 2015;37(Suppl 1):52-60. doi:10.1111/ijlh.12352
4. Favaloro EJ. Coagulation mixing studies: Utility, algorithmic strategies and limitations for lupus anticoagulant testing or follow up of abnormal coagulation tests. Am J Hematol 2020; 95(1): 117-128.
5. Adcock DM, Moore GW , Kershaw G W, Montalvao S A I, Gosselin R C. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for the performance and interpretation of activated partial thromboplastin time and prothrombin time mixing tests. Int J Lab Hematol. 2024; 46: 777-788. doi: 10.1111/ijlh.14344. Epub 2024 Jul 15.
6. Martinuzzo M, López MS, Yamamoto L, y col. Prevalence of "Cofactor Effect" on Lupus Anticoagulant Mixing Studies: Patients and Laboratory Characteristics [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4 (Suppl 1): 959-960
7. CLSI H21 2024. Sexta Edición. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays. https://clsi.org/shop/standards/h21/
8. Kitchen S, Adcock DM, Dauer R, y col. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for processing of blood samples for coagulation testing. Int J Lab Hematol. 2021 Dec;43(6):1272-1283. doi: 10.1111/ijlh.13702
9. Anastasia Khasiani Initial Evaluation of Hemostasis. Diagnosis of Hemophilia and other bleeding disorders: A Laboratory Manual. Tercera Edición, Silmara de Lima Montalvão y Steve Kitchen Editores. World Federation of Hemophilia, 2025, Capítulo 5: 31-45. https://elearning.wfh.org/resource/diagnosis-of-hemophilia-and-other-bleeding-disorders-a-laboratory-manual/
10. Lawrie AS, Kitchen S, Efrhymiou M, Mackie IJ, Machin SJ. Determination of APTT factor sensitivity- the misguiding guideline. Int J Lab Hematol 2013;35:652–7.
11. Toulon P, Eloit Y, Smahi M, Sigaud C, Jambou D, Fischer F, Appert-Flory A. In vitro sensitivity of different activated partial thromboplastin time reagents to mild clotting factor deficiencies. Int J Lab Hematol 2016; 38(4): 389-396.
12. Martinuzzo M, Barrera L, Rodriguez M, D'Adamo MA, López MS, Otaso JC. Do PT and APTT sensitivities to factors' deficiencies calculated by the H47-A2 2008 CLSI

guideline reflect the deficiencies found in plasmas from patients? Int J Lab Hematol. 2015 Dec;37(6):853-60. doi: 10.1111/ijlh.12424.

13. Clinical & Laboratory Standards Institute. CLSI EP28-A3C Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory, 3rd ed. 2010.
14. Jones GRD, Haeckel R, Loh TP, et al. Indirect methods for reference interval determination – review and recommendations. Clin Chem Lab Med (CCLM). 2019;57(1):20-29. doi:10.1515/cclm-2018-0073
15. Anastasia Khasiani Initial Evaluation of Hemostasis. Diagnosis of Hemophilia and other bleeding disorders: A Laboratory Manual. Tercera Edición, Silmara de Lima Montalvão y Steve Kitchen Editores. World Federation of Hemophilia, 2025, Capítulo 5: 31-45. https://elearning.wfh.org/resource/diagnosis-of-hemophilia-and-other-bleeding-disorders-a-laboratory-manual/
16. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B y col. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. .J Thromb Haemost. 2020;18: 2828-2839.
17. Gosselin RC, Moore GW, Kershaw GW, Montalv˜ao S, Adcock DM. International Council for Standardization in Haematology field study evaluating optimal interpretation methods for activated partial thromboplastin time and prothrombin time mixing studies. Arch Pathol Lab Med. 2024; 148: 880-88. doi:10.5858/arpa.2023-0030-OA.
18. López M, Berger C, Díaz B y col. Percentage or correction and ICA Cut Off Points for Prothrombin Time mixing studies interpretation. ISTH 2025 Congress, Washington DC 2025. Res Pract Thromb Haemost.2025; 9 (Suppl.S2):e102923: 618-6119. https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102923
19. Blanco A, Duboscq C, Scazziotta A. Etapa Analítica. Pruebas de mezcla. GUÍA PARA EL ESTUDIO DE ANTICOAGULANTE LÚPICO DEL GRUPO DE TRABAJO DE LABORATORIO DEL GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS. Editores: Alejandra Scazziotta y Alicia Blanco, 2019: 67-93.
20. 20- Arachchillage DJ, Platton S, Hickey K y coll. BSH Committee Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br J Haematol 2024; 205: 855-880. doi: 10.1111/bjh.19635.
21. Pengo V, Tripodi A, Reber G, y col. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2009;71737-40. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x
22. Moore GW, Savidge GF. The dilution effect of equal volume mixing studies compromises confirmation of inhibition by lupus anticoagulants even when mixture specific reference ranges are applied. Thromb Res 2006; 118, 523—528,
23. Devreese KMJ. No more mixing tests required for integrated assay systems in the laboratory diagnosis of lupus anticoagulants? J Thromb Haemost 2010; 8:1120-2. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03807.x.
24. Moore GW. Mixing studies for lupus anticoagulant: mostly no, sometimes yes. Clin Chem Lab Med 2020; 58: 492-495
25. Devreese KM, de Laat B. Mixing studies in lupus anticoagulant testing are required at least in some type of samples. J Thromb Haemost 2015; 13: 1475-1478.
26. Kumano O, Moore GW. Lupus anticoagulant mixing tests for multiple reagents are more sensitive if interpreted with a mixing test-specific cut-off than index of circulating anticoagulant. Res Pract Thromb Haemost. 2017; 2: 105-113. doi: 10.1002/rth2.12069.
27. Kumano O, Moore GW. Ruling out lupus anticoagulants with mixing test–specific cutoff assessment and the index of circulating anticoagulant. Res Pract Thromb Haemost. 2019; 3: 695–703.
28. Berger C, Chuliber F, López M, y col. Clinical and Laboratory Profiles in a Series of Acquired Hemophilia Cases. ISTH 2025 Congress, Washington DC. Res Pract Thromb Haemost.2025; 9(Suppl.S2):e102923: 745-747. https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102923
29. Martinuzzo M, López M, Berger C, Díaz B, Barrera L. APTT mixing studies interpretation: different calculations evaluation with 5 different APTT reagents. ISTH 2025 Congress, Washington DC. Res Pract Thromb Haemost.2025; 9(Suppl.S2):e102923: 563-565. https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102923
30. Bauça JM, Ajzner É, Cadamuro J, Hillarp A, Kristoffersen AH, Meijer P; Working Group on the Postanalytical Phase of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Clin Chim Acta. 2022; 535:167-173. doi: 10.1016/j.cca.2022.08.024.

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

Manejo del sangrado menstrual en adolescentes con Enfermedad de von Willebrand y Trombocitopatías

Management of menstrual bleeding in adolescents with von Willebrand disease and Thrombocytopathies

Andrea Gisela Cocca.

Grupo Médico HEMOS - hemofilia y sangrados congénitos; CABA; Argentina.

andrea.g.cocca@gmail.com

SIMPOSIO - NI ADULTOS NI NIÑOS: ADOLESCENTES

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
149-161, 2026

Palabras claves: Sangrado menstrual abundante; enfermedad de von Willebrand; trombocitopatías; adolescencia.

Keywords: Heavy menstrual bleeding; von Willebrand disease; thrombocytopathies; adolescence.

Introducción

La menorragia o sangrado menstrual abundante (SMA) tras la menarca se define como aquel sangrado mayor a 80 mL por ciclo menstrual durante un periodo superior a 7 días. Afecta a un porcentaje significativo de la población adolescente (23-48%), causando anemia en aproximadamente el 50 % de los casos y disminuyendo la calidad de vida en los ámbitos social, emocional, laboral y escolar[1,2,10,14,15,16,28]. Las mujeres con enfermedad de von Willebrand (EVW) tienen 5 veces más probabilidades de padecer menorragia que las mujeres que no la presentan. Por otro lado, en mujeres con disfunción plaquetaria grave, el SMA está presente en el 51 % de las pacientes con síndrome de Bernard-Soulier y en el 98 % de las mujeres con trombastenia de Glanzmann[37].

Aunque la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y los ciclos anovulatorios asociados son las causas más prevalentes durante los primeros años tras la menarca, hasta un 10-30% de las pacientes hospitalizadas por SMA presentan un trastorno hemorrágico subyacente. La EVW es la coagulopatía hereditaria más frecuente en este grupo, seguida por las trombocitopatías congénitas o adquiridas (ej. disfunciones de receptores, defectos de gránulos) [1,6,15].

Debido a que, frecuentemente, las pruebas convencionales de evaluación inicial, como el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT o KPTT) y el recuento automatizado de plaquetas, suelen arrojar resultados normales en las variantes más prevalentes de estas patologías, el proceso diagnóstico se retrasa de forma sistemática por meses o años. El abordaje hematológico temprano e interdisciplinario en la transición de la menarca es fundamental para mitigar la anemia ferropénica severa secundaria y ofrecer un tratamiento que permita reducir las internaciones de urgencia y mejorar la calidad de vida de las pacientes[1,2,14,16].

Fisiopatología de la hemostasia endometrial

Normalmente, el factor tisular (TF) se encuentra expuesto en las células del estroma endometrial y aumenta por estímulo de la progesterona durante la fase lútea inicial. Durante el ciclo menstrual normal, la caída de los niveles de progesterona provoca una disminución del TF y del PAI-1, desencadenando una respuesta inflamatoria local controlada con apoptosis celular y descamación del estrato funcional del endometrio[16]. La limitación de la pérdida hemática uterina depende de una interacción coordinada entre la vasoconstricción local de las arterias espirales, la respuesta plaquetaria y la cascada de la coagulación.

En pacientes con EVW o trombocitopatías, este delicado equilibrio molecular se rompe críticamente en la microvasculatura endometrial por diversas causas concurrentes:

* **Falla en el tapón hemostático inicial[15]:** Al desprenderse el tejido endometrial, las fibras de colágeno subendotelial quedan expuestas. En condiciones normales, el FVW actúa como el puente esencial uniendo el colágeno con el receptor plaquetario GPIb-IX-V, permitiendo la adhesión plaquetaria ante las altas fuerzas de cizallamiento presentes. En la EVW (cuantitativa o cualitativa) o en las trombocitopatías (como el síndrome de Bernard-Soulier o la trombastenia de Glanzmann), esta interacción es nula o defectuosa; las plaquetas no logran adherirse ni agregarse, imposibilitando la formación de la matriz provisional de fibrina y plaquetas en el endotelio vascular.

* **Hiperactivación de la fibrinólisis local:** El endometrio es un tejido con una actividad fibrinolítica intrínsecamente elevada debido a la secreción local del activador tisular del plasminógeno (t-PA). En adolescentes con defectos de la hemostasia primaria, la ausencia de un tapón plaquetario firme permite que el t-PA disuelva los escasos y lábiles coágulos de fibrina de manera inmediata, perpetuando el sangrado de las arterias espirales expuestas mucho más allá del tiempo fisiológico de reparación tisular.

* **Alteración de la angiogénesis reparadora:** El FVW ejerce funciones reguladoras no hemostáticas en las células endoteliales uterinas, modulando vías de señalización de angiogénesis a través de la angiopoyetina-2 y las integrinas. Su deficiencia o disfunción altera la proliferación y estabilización del endotelio vascular durante la fase proliferativa temprana, lo que resulta en neovasos frágiles, tortuosos y propensos a microhemorragias continuas.

Estudios multicéntricos demuestran que entre el 15% y el 20% de las adolescentes que consultan y se internan por SMA presentan una coagulopatía subyacente. Considerando proporciones más específicas, la EVW es el trastorno hemostático más prevalente, diagnosticándose en aproximadamente el 13-15% de este grupo de pacientes. Por otro lado, las trombocitopatías (disfunción plaquetaria cualitativa) se diagnostican en un rango del 2-5 % de las adolescentes con SMA severo.

Mensualmente, las mujeres están expuestas a una descamación endometrial con ruptura de las arterias espirales uterinas, condición que exige la máxima eficiencia en la activación de la hemostasia primaria. En aquellas mujeres con desórdenes hemostáticos congénitos, como la EVW (incluso con niveles limítrofes de FVW del 40%) o como las trombocitopatías con déficit de la función granular plaquetaria, es frecuente observar un sangrado menstrual abundante. Este sangrado suele perpetuar un círculo vicioso biológico en el cual se genera una anemia ferropénica severa de forma aguda. La marcada ferropenia altera secundariamente la fragilidad capilar, perpetuando la disfunción endotelial local y aumentando la severidad de futuros sangrados.

Diagnóstico diferencial (criterio palm-coein)[2,20]

Frente a una adolescente con SMA, el espectro diagnóstico debe adaptarse según el grupo etario (PALM-COEIN de la FIGO)[2]. Es prioritario diferenciar las causas hematológicas (coagulopatías) de las siguientes:

* **a) Disfunción ovulatoria:** Es la causa más frecuente en los primeros 2 a 3 años posmenarca debido a la inmadurez fisiológica del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. La ausencia de picos de LH impide la ovulación, generando un estado de hiperestrogenismo relativo sin oposición de progesterona. El endometrio prolifera indefinidamente de forma inestable hasta sufrir una descamación irregular, masiva e impredecible.

* **b) Endocrinopatías y trastornos metabólicos:** El síndrome de ovario poliquístico causa ciclos anovulatorios crónicos oligomenorreicos alternados con episodios de SMA severo debido a la hiperplasia endometrial. Asimismo, las disfunciones tiroideas, como el hipotiroidismo, alteran el metabolismo de

los esteroides sexuales y disminuyen la producción hepática de factores de coagulación, induciendo sangrados uterinos disfuncionales. La hiperprolactinemia también debe considerarse, ya que suprime la secreción pulsátil de GnRH.

* **c) Infecciones del tracto genital:** La enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) incipiente ocasiona fragilidad capilar endometrial y puede debutar clínicamente como SMA o sangrado intermenstrual, incluso en pacientes que niegan haber iniciado relaciones sexuales.

* **d) Causas anatómicas y estructurales:** La presencia de malformaciones müllerianas, pólipos endometriales juveniles o tumores productores de estrógenos debe descartarse mediante ecografía ginecológica transabdominal de alta resolución si el cuadro es refractario.

* **e) Causas iatrogénicas:** Uso de psicofármacos que elevan la prolactina (ej. risperidona), anticonvulsivantes que alteran el clearence de hormonas sexuales, o el uso inadvertido de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a dosis altas, que exacerban la disfunción plaquetaria.

Abordaje clínico-diagnóstico

Considerando el abordaje diagnóstico hematológico, ante una adolescente con SMA es mandatorio sospechar una coagulopatía de base en caso de que [3]:

* Presente sangrado mayor a 7 días, y/o
* Requiera recambio de protección higiénica con un intervalo menor a 2 horas, y/o
* Presente coágulos mayores a 2,5 cm desde el primer ciclo, y/o
* Tenga antecedentes de anemia ferropénica.

Inicialmente, debe determinarse si la paciente requiere estabilización hemodinámica inmediata; la realización de un hemograma urgente puede definir la necesidad de soporte transfusional[1,3].

Debe realizarse una historia clínica detallada que incluya las características de la menstruación, antecedentes de cirugías, epistaxis, gingivorragias, hematomas ante mínimos traumatismos, así como antecedentes familiares hemorrágicos. El interrogatorio debe incluir preguntas sobre el consumo actual de anticonceptivos, el uso crónico de analgésicos por dismenorrea y tratamientos previos para la anemia. La evaluación se completa con un examen físico exhaustivo en búsqueda de lesiones purpúricas, hiperlaxitud articular, fenotipos sindrómicos, etc., que puedan respaldar la sospecha diagnóstica[1,3].

La sospecha diagnóstica puede estandarizarse utilizando dos scores de objetivación de los síntomas hemorrágicos validados internacionalmente: el PBAC (escala pictórica de pérdidas hemáticas o Pictorial Blood Loss Assessment Chart) y la puntuación de sangrado de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH-BAT)[3,6,10,16,24].

* **Puntuación ISTH-BAT:** Evalúa y puntúa de forma semicuantitativa la severidad de los síntomas mucocutáneos a lo largo de la vida del paciente, así como el tratamiento requerido. Un puntaje acumulado ≥3 en niñas/adolescentes o ≥6 en mujeres adultas se considera patológico, identificando a pacientes con una probabilidad intermedia a elevada de tener una coagulopatía, lo que obliga a iniciar estudios de laboratorio[6,10,24,27,30].

Cada síntoma se evalúa del 0 al 4 según la gravedad y la necesidad histórica de intervención médica de la paciente[6,24]:

El ISTH-BAT tiene un alto valor predictivo negativo. Si una adolescente consulta por sospecha de un trastorno hemorrágico pero su score es de 0 después de un interrogatorio exhaustivo, la probabilidad de que tenga Enfermedad de von Willebrand severa o una trombocitopatía importante es extremadamente baja, lo que ayuda a racionalizar los costos asociados a laboratorios de alta complejidad[6,24].

* **PBAC:** Es un pictograma de evaluación del sangrado menstrual que, a diferencia del ISTH-BAT, puede utilizarse en el consultorio para que la paciente adolescente registre el volumen real de pérdida diaria durante todo su periodo menstrual. Una puntuación total mayor a 100 puntos por ciclo menstrual equivale a una pérdida hemática >80 mL, por lo que se considera diagnóstico de SMA (sensibilidad >80 %) [3,16,24].

El PBAC no solo sirve para el diagnóstico inicial, sino que es la mejor herramienta para evaluar la respuesta al tratamiento.

Evaluación diagnóstica de laboratorio

En caso de que la evaluación clínica oriente la sospecha hacia un diagnóstico hematológico, se debe proceder inicialmente con la realización de los estudios convencionales de laboratorio[1,3]:

* Hemograma y recuento de plaquetas.
* Tiempo de protrombina (TP).

Tabla 1. Puntuación isth-bat

Síntoma	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Epistaxis	Ausente	< 5 episodios al año	5 episodios al año o > 10 min de duración	Requirió atención médica (taponamiento, cauterización)	Requirió transfusión de sangre, reemplazo de factor o cirugía
Sangrado Cutáneo (Equimosis/ Petequias)	Ausente	Hematomas ante traumas mínimos	Hematomas sin causa aparente (espontáneos)	Requirió atención médica por los hematomas	Requirió transfusión, reemplazo de factor o cirugía
Sangrado de Heridas Pequeñas	Ausente	< 5 episodios al año	5 episodios al año o > 10 min de duración	Requirió atención médica	Requirió transfusión, reemplazo de factor o cirugía
Sangrado Menstrual (Menorragia)	Ausente / Normal	Cambios frecuentes de apósitos; coágulos; desbordes	Ha consultado al médico por el sangrado (tratamiento con hierro)	Requirió tratamiento con antifibrinolíticos (Tranexámico) u hormonas	Requirió internación de urgencia, transfusión o cirugía (legrado/ablación)
Gingivorragia	Ausente	Solo durante el cepillado de dientes o pérdida de dientes de leche	Espontánea (sin cepillarse)	Requirió atención médica u odontológica de urgencia	Requirió transfusión, reemplazo de factor o cirugía
Extracción Dental	Ausente / Nunca realizada	Sangrado prolongado pero no requirió intervención	Requirió taponamiento o sutura por el odontólogo	Requirió consulta médica de urgencia u hospitalización	Requirió transfusión o reemplazo de factor de coagulación
Cirugías	Ausente / Nunca realizadas	Sangrado prolongado pero no requirió intervención	Requirió taponamiento, sutura o reapertura de herida	Requirió hospitalización prolongada o manejo médico	Requirió transfusión o reemplazo de factor de coagulación

Tabla 2. PBAC[3]:

Toallitas higiénicas (Apósitos):
- Ligeramente manchada (Poco teñida): 1 punto
- Moderadamente teñida (Sangrado medio): 5 puntos
- Completamente empapada (Saturada): 20 puntos

Tampones:
- Ligeramente manchado: 1 punto
- Moderadamente teñido: 5 puntos
- Completamente empapado: 15 puntos

Coágulos y Pérdidas:
- Coágulo pequeño (menor al tamaño de una moneda pequeña): 1 punto
- Coágulo grande (mayor al tamaño de una moneda pequeña): 5 puntos
- Episodio de desborde / manchado de ropa: 5 puntos

* Tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT o aPTT). Este parámetro puede mostrar valores normales en casos de hemofilia leve o EVW. Su normalidad no debe excluir el diagnóstico.
* Tiempo de trombina.
* Evaluación de los depósitos de hierro.

Si bien las guías internacionales de 2021 para el diagnóstico de EVW recomiendan la utilización de pruebas de laboratorio que midan la actividad de unión a las plaquetas (GP1bM, GP1bR) por sobre el cofactor de ristocetina (VWF:RCo), en muchos centros del mundo el VWF:RCo sigue siendo la única herramienta disponible[15,30].

Los estudios diagnósticos más específicos para EVW incluyen[1,3,8]:

* Actividad del factor VIII (FVIII:C).
* Antígeno del factor von Willebrand (VWF:Ag).
* Actividad del factor von Willebrand o cofactor de ristocetina (VWF:RCo o VWF:GPIbM).
* Concordancia VWF:RCo y VWF:Ag (menor o mayor a 0,7).
* Actividad del factor IX (FIX:C) (para descartar hemofilia B en portadoras).

Si el nivel de VWF:Ag es <30%, el diagnóstico de EVW es claro. Niveles de FVW entre el 30% y el 50% asociados a una historia familiar positiva también pueden orientar el diagnóstico hacia una EVW de tipo cualitativo o adquirido. La concordancia entre actividad y cantidad de VWF >0,7 orienta a un déficit cuantitativo de FVW (EVW tipo 1); en caso contrario, debe identificarse el subtipo de EVW tipo 2, para lo cual se completarán estudios específicos como la medición de unión al colágeno (VWF:CB), unión a FVIII (VWF:FVIIIb), multímeros de alto peso molecular y RIPA para medir la unión del VWF a la GPIb, entre otros[8,30]. La estimación de la concordancia entre la actividad y la cantidad de FVW es de vital importancia para la detección de defectos funcionales tipo 2, en los cuales la cantidad de FVW es normal[30]. Puede considerarse, además, la realización de un estudio genético para obtener certeza diagnóstica.

Uno de los mayores beneficios de realizar un estudio genético en pacientes con EVW es confirmar el subtipo específico, en especial cuando las pruebas plaquetarias no están disponibles o son discordantes. Todo estudio genético debe realizarse en el contexto adecuado de un consejo genético. Se recomienda la secuenciación del exón 28 del gen del FVW para confirmar la EVW tipo 2B, y la secuenciación de los exones 17-21 y 24-27 en pacientes con sospecha de EVW tipo 2N[30].

El FVW fisiológicamente aumenta ante situaciones de estrés, ejercicio físico o picos estrogénicos endógenos, por lo que el momento y las circunstancias en las cuales se realiza la venopunción constituyen factores metodológicos de gran importancia para la correcta interpretación de los resultados y evitar falsos negativos[8].

Ante la presencia de resultados ambiguos, debe realizarse un estudio de agregación plaquetaria con múltiples agonistas (PFA-100 o PFA-200 con ADP, epinefrina, colágeno, ristocetina). En caso de sospecha clínica pero con estudios iniciales no concluyentes, se debe considerar el test de fibrinólisis, así como la realización de citometría de flujo y microscopía electrónica para evaluar la expresión de glicoproteínas de la membrana plaquetaria y los gránulos plaquetarios, respectivamente[16].

Evaluación diagnóstica de laboratorio: enfermedad de von Willebrand[18]

La EVW es un trastorno autosómico dominante o recesivo en el cual existe una deficiencia o disrupción cuantitativa o cualitativa de la glicoproteína FVW. El FVW juega un rol hemostático clave en la circulación, participando en la adhesión y agregación plaquetaria en sitios de injuria vascular, y actúa como transportador del FVIII[27]. Entre el 50% y el 90% de las mujeres con EVW presentan SMA[1]. Las guías internacionales más actuales definen el diagnóstico de EVW con niveles de Ag VWF <30%, o <50% si se acompaña de síntomas hemorrágicos[17]. Según sea el defecto, la EVW se clasifica como [3,8,13,27,30]:

* **Tipo 1 (déficit cuantitativo parcial):** FVW <30% o FVW <50% sumado a síntomas de sangrado. Es el más frecuente. El subtipo 1C es causado por un aumento del clearance del FVW[3].
* **Tipo 3 (déficit cuantitativo total):** Ausencia completa de FVW y FVIII. Herencia autosómica recesiva.
* **Tipo 2A (déficit cualitativo):** Pérdida de multímeros de alto peso molecular. Disminución de la adhesividad.
* **Tipo 2B (déficit cualitativo):** El FVW gana la función de unirse a la GPIb de las plaquetas circulantes, causando una depuración acelerada de multímeros y plaquetas en el bazo. Presenta trombocitopenia.

* **Tipo 2M (déficit cualitativo):** Menor unión al colágeno o a las plaquetas, con presencia de multímeros normales.
* **Tipo 2N (Normandie) (déficit cualitativo):** Incapacidad de transportar el FVIII, generando un déficit de FVIII (simula una hemofilia A). Herencia autosómica recesiva.

Si el panel de von Willebrand arroja resultados normales pero la sospecha mucocutánea persiste y el tiempo de obturación en el PFA-100/200 está prolongado, se debe proceder al estudio avanzado de la función plaquetaria mediante Agregometría de Transmisión de Luz (LTA) utilizando múltiples agonistas fisiológicos (ADP, colágeno, epinefrina, ácido araquidónico y ristocetina)[3,25].

Evaluación diagnóstica de laboratorio: síndrome de Bernard-Soulier (Deficiencia congénita del complejo receptor GPIb-IX-V[3,25]).

* **Perfil LTA:** Muestra una ausencia completa de la agregación de forma exclusiva ante la ristocetina, manteniéndose normal o conservada frente al resto de los agonistas.
* **Frotis y Hemograma:** Se acompaña característicamente de una trombocitopenia moderada con presencia de plaquetas gigantes (macrotrombocitopenia).
* **Confirmación:** Citometría de flujo que demuestre la ausencia o marcada disminución de la expresión de la glicoproteína Ib (CD42b).

Evaluación diagnóstica de laboratorio: trombastenia de Glanzmann

Deficiencia severa o disfunción del complejo GPIIb/IIIa, indispensable para el entrecruzamiento de las plaquetas a través del fibrinógeno (3,25).

* **Perfil LTA:** Representa el patrón inverso a Bernard-Soulier; se observa una ausencia total de agregación ante todos los agonistas fisiológicos (ADP, colágeno, epinefrina, ácido araquidónico), mientras que la respuesta a la ristocetina se encuentra conservada.
* **Confirmación:** Citometría de flujo que evidencie la ausencia de los marcadores CD41 y CD61.

Evaluación diagnóstica de laboratorio: defectos de almacenamiento de gránulos (trastorno de almacenamiento y secreción)[3,25]

Deficiencia cuantitativa de los gránulos densos plaquetarios, encargados de almacenar y secretar ADP, ATP, calcio y serotonina para amplificar la activación celular. En el caso del síndrome de las plaquetas grises, existe un déficit de proteínas de adhesión y factores de crecimiento[3,25].

* **Perfil LTA:** La agregación primaria inducida por dosis bajas de ADP o epinefrina es normal, pero las curvas muestran una ausencia de la segunda ola de agregación o una reversibilidad prematura de la curva, debido a la incapacidad de la plaqueta para secretar sus propios componentes y reclutar nuevas plaquetas.
* **Confirmación:** Microscopía electrónica de transmisión para el conteo directo de gránulos densos o ensayos de quimioluminiscencia para medir la secreción de nucleótidos de adenina[25].

Evaluación diagnóstica de laboratorio: defectos de señalización y vías metabólicas

Defectos en la ciclooxigenasa-1 (COX-1) o en la vía del tromboxano, lo que bloquea la amplificación de la activación plaquetaria[3,25].

Al analizar los resultados de laboratorio durante el proceso diagnóstico de un desorden de la hemostasia, debe tenerse presente descartar variables que pudieran coexistir al momento de la evaluación (sangrado agudo, estrés, enfermedad o trauma sangrante agudo, embarazo, ejercicio reciente, hipotiroidismo, uso de AINE), ya que pueden interferir con el resultado real obtenido[30]. La interferencia de resultados con el uso concomitante de anticonceptivos orales (ACO) ocurre claramente con aquellos que presentan una alta carga de estrógenos. Debe evaluarse qué tipo de ACO utiliza la paciente al momento del estudio, ya que podría no ser necesaria su interrupción[29,30].

Confirmar el diagnóstico de coagulopatías específicas requiere que los laboratorios se realicen en centros capacitados y equipados para efectuar estudios de agregación plaquetaria y dosajes funcionales de FVW. Esto se debe a la labilidad de las muestras sanguíneas (deben procesarse dentro de las 3-4 horas posteriores a la venopunción), las condiciones clínicas de la paciente al momento del estudio y la complejidad de los procedimientos[27].

Tratamiento

Lograr un diagnóstico temprano en una paciente con SMA permite ofrecer diversas opciones terapéuticas que mejoren su calidad de vida. El tratamiento

Tabla 3. Algoritmo diagnóstico hematológico ante adolescente con SMA[3,25]

Clínica + laboratorio	Sospecha clínica	Estudio para confirmación diagnóstica
KPTT algo prolongado + VWF bajo	EVW Tipo 1 o 2A/2M	Estudio de multímeros.
SMA + Trombocitopenia leve + Plaquetas grandes	Síndrome de Bernard-Soulier (o EVW Tipo 2B)	Citometría de flujo (CD42b) o RIPA a dosis bajas.
Pruebas de VWF normales + PFA-100 muy alterado	Trombastenia de Glanzmann o Defecto de Gránulos	Agregometría: falla con todos los agonistas excepto ristocetina (Glanzmann).

óptimo requiere combinar terapias médicas, tanto hormonales como no hormonales, para generar una sinergia hemostática[3,11,16,18,26].

Tratamiento hormonal[3,5,14,26]

* **Anticonceptivos Orales Combinados (AOC):** Estabilizan el endometrio y elevan el FVW y FVIII gracias al componente estrogénico. Son considerados el tratamiento de primera línea en adolescentes con SMA. En caso de antecedentes personales de trombosis, se puede optar por anticonceptivos que contengan exclusivamente agentes progestágenos[26].
- Esquema de urgencia ("Escala de estrógenos"): AOC con 30-35 mcg de etinilestradiol; se administra 1 comprimido cada 6 horas durante 48 horas (o hasta detener el sangrado), reduciendo paulatinamente a 1 cada 8 horas por 2 días, luego 1 cada 12 horas por 2 días, y finalmente 1 comprimido diario de forma continua para evitar la hemorragia por deprivación.

* **Sistema Intrauterino de Levonorgestrel (SIU-LNG 52 mg):** Produce una marcada atrofia endometrial local. Es la terapia a largo plazo más efectiva para disminuir el volumen de pérdida hemática, siendo un método seguro y bien tolerado en adolescentes nulíparas. Presenta un perfil de costo-efectividad superior a la ablación endometrial, dado que es un procedimiento reversible, menos invasivo y fácil de realizar[31].

Tratamiento no hormonal

* **Ácido Tranexámico:** Inhibidor de la activación del plasminógeno. Disminuye el sangrado menstrual hasta en un 50%. Ha demostrado ser efectivo de forma aislada o en combinación con terapia hormonal [16,26].
- Dosis VO: 15 a 25 mg/kg por dosis (máximo 1-1,5 g por dosis) cada 8 horas durante los primeros 4 a 5 días de la menstruación[3].
- Dosis EV (Urgencia): 10 a 15 mg/kg por dosis cada 8 horas (infundir lentamente en 20-30 minutos).

* **Desmopresina (DDAVP):** Es un análogo de la vasopresina, útil en la EVW Tipo 1, en las Tipos 2A, 2M y 2N, y en ciertas trombocitopatías leves. Estimula la liberación exógena de FVW desde los cuerpos de Weibel-Palade, aumentando transitoriamente la concentración plasmática de FVIII y FVW entre 2 y 3 veces el nivel basal[17,26,33].
- Dosis EV (alternativamente subcutánea): 0,3 mcg/kg diluidos en 50 mL de solución fisiológica, administrados a pasar en 30 minutos. Dosis repetidas pueden causar taquifilaxia.
- Debe restringirse el aporte de líquidos al 60-70% de las necesidades basales durante las 24 horas posteriores a la administración de DDAVP para evitar el riesgo de hiponatremia dilucional y convulsiones. Es recomendable realizar una prueba de desmopresina previo a su indicación terapéutica para evaluar la respuesta[3].

* **Factor VIIa Activado Recombinante (rFVIIa):** Es la terapia de elección aprobada para la trombastenia de Glanzmann refractaria. Se une a la superficie plaquetaria o al factor tisular expuesto en el endometrio y activa la producción local de trombina. Se administra a dosis de 90 mcg/kg EV cada 2 a 3 horas hasta lograr la hemostasia.

* **Concentrados de FVW/FVIII derivados del plasma (pdFVW/FVIII):** Existen varios concentrados en este grupo con una gran variación en las proporciones de VWF:RCo/VWF:Ag y VWF:RCo/FVIII:C, así como en los patrones de multímeros. La dosificación se determina fácilmente según el nivel de FVIII:C, aunque siempre que sea posible resulta más preciso realizar un monitoreo conjunto de FVIII y FVW[33]. Debe considerarse este tratamiento en cuadros de SMA agudo refractario a terapias hormonales, en la EVW Tipo 2 o 3, o cuando el DDAVP esté contraindicado. Estudios clínicos describen su superioridad para la reducción del sangrado menstrual en mujeres con EVW bajo regímenes de profilaxis con FVW/FVIII con frecuencia bi o

trisemanal[12,15,33]. Es importante considerar que los productos combinados de FVIII/FVW alcanzan una mayor vida media del FVIII respecto al FVW, condición que podría incrementar el riesgo de desarrollo de trombosis venosa[17].

- Dosis: 40 a 60 UI/kg EV según la severidad del sangrado, ajustando la dosis para mantener niveles de actividad de FVIII >50%.

En cuanto a la terapia de reemplazo específica en urgencias, los concentrados plasmáticos purificados con doble inactivación viral, dosificados según VWF:RCo, representan el gold standard terapéutico, ya que aportan simultáneamente VWF y Factor VIII, logrando una hemostasia combinada instantánea en pacientes con sangrado masivo[3,5].

Las guías actuales de ASH-ISTH-WFH-NHF para el tratamiento de la EVW determinan que la profilaxis disminuye el riesgo de sangrados y potencialmente mejora la calidad de vida. Por lo tanto, se recomienda la profilaxis sistemática en pacientes con EVW de fenotipo severo[15]. Tras esta publicación, un estudio clínico realizado en pacientes con EVW que completaron profilaxis con Wilate® (concentrado con relación VWF/FVIII 1:1) a dosis de 20-40 UI/kg 2-3 veces por semana evidenció una disminución de los sangrados del 84,4%. Estudios clínicos recientes sobre el uso de profilaxis con concentrados plasmáticos han confirmado este hallazgo[33].

El tratamiento con productos plasmáticos se asocia aisladamente a eventos adversos; se describen reacciones alérgicas e, incluso, el desarrollo de aloanticuerpos contra el FVW. Raramente se han descrito eventos de trombosis en pacientes con EVW en tratamiento. En caso de presentarse este riesgo, se recomienda evitar los concentrados con combinaciones de FVW y FVIII >150%[33].

Para las trombocitopatías refractarias, se recurre a la transfusión de pools de plaquetas o al factor VII activado recombinante en los casos de trombastenia de Glanzmann.

En aquellas situaciones en que las pacientes presenten inhibidores o contraindicaciones absolutas a las terapias estándar, existen opciones terapéuticas de rescate y moléculas diana avanzadas:

* **Análogos de la GnRH (Leuprolida):** Provoca una castración química reversible, logrando una amenorrea médica absoluta temporal mientras se corrige la anemia. Es una opción sumamente efectiva en casos de SMA refractario que pone en riesgo la vida de la adolescente[5,14].

* **Factor von Willebrand Recombinante (rFVW - Vonicog alfa):** Producido por ingeniería genética en células de ovario de hámsteres chinos, posee un bajo riesgo de reacciones inmunológicas y de transmisión de infecciones[33]. Contiene exclusivamente la proteína ultrapurificada y preserva de forma intacta los multímeros de ultraalto peso molecular que suelen degradarse parcialmente en los concentrados plasmáticos. Al no contener FVIII en su formulación basal, representa una excelente opción de profilaxis en pacientes con riesgo subyacente de trombosis. Ante episodios de sangrado en pacientes con EVW tipo 3, debe coadministrarse con FVIII. Los ensayos clínicos evidencian una reducción del 91,5% de los sangrados en pacientes con EVW bajo profilaxis bisemanal, recomendándose su indicación en aquellas mujeres en las que, por intolerancia o refractariedad, no haya habido una respuesta satisfactoria al tratamiento antifibrinolítico o a la DDAVP[13,15].

Las guías ASH-ISTH-NHF-WFH del 2021 recomiendan considerar el uso de concentrados de rFVW en regímenes individualizados de 50-80 UI/kg 2 veces por semana en pacientes con fenotipo severo[15,33]. Para pacientes con EVW leve/moderado, el estudio clínico VWDMin en mujeres con menorragia y EVW sugiere que el tratamiento con rVWF no demostró ser superior al tratamiento con ácido tranexámico para disminuir la menorragia[33].

Los actuales tratamientos presentan limitantes operativas ligadas al requerimiento de administración endovenosa, necesidad de monitoreo especializado, acceso a la medicación y demoras en el diagnóstico correcto. En la búsqueda de lograr una mayor eficacia en la prevención de los sangrados e individualizar el tratamiento, actualmente se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas tanto en fase preclínica como clínica[33]:

* **Emicizumab:** Anticuerpo monoclonal biespecífico diseñado originalmente para la hemofilia A. Se une al FIXa y al FX mimetizando la función hemostática del FVIII activado. Desde 2019 ha sido indicado off-label en pacientes con EVW tipo 3, utilizando un régimen similar al de los pacientes con hemofilia A. En ensayos clínicos ha demostrado ser una opción viable para la profilaxis de la EVW tipo 3. Si bien no corrige el defecto de adhesión plaquetaria, normaliza la cascada de coagulación supliendo la

función del FVIII y mejora sustancialmente la calidad de vida. Se administra por vía subcutánea con una frecuencia semanal, quincenal o mensual[13,33,35]. De la misma manera, otros miméticos del FVIII (MIM8, NXT007) podrían ser opciones terapéuticas profilácticas en pacientes con EVW[33].

* **BT200 (rondoraptivon pegol):** Molécula pegilada que se une al dominio A1 del FVW, disminuyendo la eliminación circulatoria del FVW y del FVIII. Demostró eficacia clínica en pacientes con EVW tipo 2B[13].

* **ALTUVIIIO®:** Factor VIII recombinante fusionado al dominio del VWF con una proteína de extensión (FC-VWF-XTEN). Logra estabilizar el FVW y alcanza una vida media de eliminación ultraprolongada (3 a 4 veces mayor que otros productos recombinantes sustitutivos). Podría ser de gran utilidad en la EVW 2B sin provocar una elevación marcadamente suprafisiológica del FVW[34].

* **Marstacimab:** Anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el dominio Kunitz 2 del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Al bloquear al TFPI, promueve la generación de trombina a través de la vía extrínseca, compensando de manera efectiva la deficiencia de la hemostasia primaria en pacientes con trombocitopatías graves o EVW con inhibidores. Su administración por vía subcutánea ofrece una excelente alternativa profiláctica a largo plazo[23,31]. Estudios clínicos con tromboelastografía en pacientes con EVW tipo 3 sugieren que el marstacimab es capaz de restaurar el balance hemostático[35].

* **Concizumab:** Anticuerpo monoclonal anti-TFPI que optimiza la producción de trombina basal de forma independiente a la activación plaquetaria primaria. Ha demostrado utilidad clínica en trastornos hemorrágicos raros y disfunciones plaquetarias severas[22,31].

Los denominados "agentes rebalanceadores de la hemostasia" han probado su efectividad en personas con hemofilia y emergen como nuevas opciones para pacientes con otros desórdenes hemorrágicos. Se evaluaron ensayos preclínicos con plasma de pacientes con EVW (tipos 1, 2A, 2B y 3) y agentes anti-TFPI, observándose que estos compuestos logran promover la generación de trombina de manera exitosa. Al día de la fecha, ningún paciente con EVW ha sido tratado activamente con moléculas anti-TFPI en escenarios fuera de ensayo clínico[32].

El tratamiento de mantenimiento a largo plazo y las nuevas terapias en desarrollo buscan mitigar los riesgos del tratamiento sustitutivo crónico. Las nuevas moléculas permiten pautar regímenes profilácticos prolongados evitando el riesgo de acumulación de FVIII y su consecuente riesgo protrombótico[13].

Frente a una paciente inestable o con una caída severa de la hemoglobina, la intervención médica debe ser combinada y simultánea[5]:

* **Bloqueo Antifibrinolítico Local:** Administración inmediata de ácido tranexámico endovenoso a dosis de carga, seguido de un régimen de mantenimiento cada 8 horas para neutralizar el exceso de t-PA endometrial.

* **Terapia Hormonal de Rescate (Co-manejo ginecológico):** Regímenes de altas dosis de estrógenos conjugados endovenosos o esquemas decrecientes de anticonceptivos orales combinados para detener la descamación del tejido endometrial.

* **Terapia de Reemplazo Específica:**

- EVW Severa / Tipo 3: En ausencia de FVW recombinante (vonicog alfa), la administración de concentrados de origen plasmático con doble inactivación viral, como Haemate P® o Wilate® (calculados a dosis de VWF:RCo), representa el gold standard, ya que restituyen instantáneamente ambos brazos de la coagulación. El monitoreo de los niveles de FVIII es mandatorio si las infusiones se prolongan más de 48 horas, debido al riesgo de acumulación plasmática y desarrollo de eventos trombóticos.

- Trombocitopatías Graves: Ante fallas intrínsecas refractarias, se requiere la transfusión de plaquetas funcionales (1 unidad por cada 10 kg de peso) o la administración de factor VII activado recombinante en pacientes con trombastenia de Glanzmann aloinmunizadas.

Para el manejo crónico a largo plazo, las guías internacionales de consenso (ASH-ISTH-NHF-WFH) han expandido formalmente sus indicaciones para incluir la profilaxis sostenida en pacientes con sangrados espontáneos graves o refractarios. En regímenes de infusión profiláctica crónica de 1 a 2 veces por semana, los concentrados plasmáticos con alto contenido de FVIII pueden inducir una acumulación progresiva y persistente de factor VIII en plasma, alcanzando rangos supraclínicos hipercoagulables. El uso de rVWF permite realizar profilaxis manteniendo los niveles de FVIII dentro de rangos fisiológicos estrictos.

En el caso de pacientes con EVW tipo 3, el estudio clínico EmiVWD utiliza emicizumab de forma semanal o quincenal como régimen profiláctico. Si bien este fármaco no corrige el defecto en la adhesión plaquetaria, al mantener activa y normalizada la generación de trombina disminuye drásticamente la severidad del sangrado endometrial y previene eventos de sangrado articular o muscular en este grupo poblacional[13].

En escenarios donde la paciente adolescente padece una trombocitopatía severa refractaria (como la trombastenia de Glanzmann con refractariedad plaquetaria) y las terapias con AOC fallan en contener el SMA, se debe evaluar el bloqueo hormonal profundo con análogos de la GnRH. Estos agentes, al desensibilizar los receptores hipofisarios, bloquean por completo la secreción de LH y FSH. Su uso no se recomienda para implementarse a largo plazo, pero resulta ser una medida transitoria y eficaz de rescate (durante un periodo de 6-12 meses) para detener el sangrado uterino de forma absoluta.

En la totalidad de los casos, siempre se debe considerar y pautar el suplemento de hierro para corregir la anemia sistémica que padecen estas pacientes.

Retraso diagnóstico y barreras socioculturales

Entre los años 1999 y 2023, la Federación Mundial de Hemofilia registró un total de 465.327 personas con desórdenes de sangrado, de los cuales el 55% de los diagnósticos de EVW y el 52% de los otros desórdenes hemorrágicos correspondían a mujeres y niñas. Existe una ventana temporal críticamente prolongada entre el debut menárquico con SMA y el diagnóstico formal de un trastorno de la coagulación. Estudios internacionales estiman que la demora diagnóstica promedio para la EVW en mujeres varía entre 6 y 11 años, exponiendo a las adolescentes a una morbilidad crónica que resulta prevenible[7].

Entre las principales barreras que postergan el diagnóstico de una coagulopatía, es frecuente hallar factores socioculturales que conducen a la normalización familiar del sangrado. Se genera una percepción distorsionada del síntoma en la que el sangrado masivo y la dismenorrea invalidante son considerados eventos "normales" y simplemente heredados del historial menstrual del círculo familiar materno. Asimismo, es frecuente encontrar una marcada reticencia en las propias adolescentes para referir anomalías en su menstruación, ya sea por vergüenza, timidez

Tabla 4. Algoritmo de manejo clínico terapéutico[3,5,11,14,15,16,21]

Cuadro clínico	Tratamiento	Objetivo
Urgencia Aguda Inestabilidad hemodinámica, Hb <8g/dL, sangrado activo masivo.	• AOC en dosis altas ("escala de estrógenos"). • Ácido Tranexámico EV. • pdFVW/FVIII 50 UI/kg o rFVIIa si la paciente tiene Trombastenia de Glanzmann aloinmunizada. • Evitar transfusión de plaquetas salvo en trombocitopatías severas refractarias.	• Estabilizar volemia. • Mantener niveles de FVW y FVIII >50%.
Mantenimiento Crónico Paciente estable, diagnóstico confirmado de EVW Tipo 1 o trombocitopatía leve.	• Ácido Tranexámico vía oral durante los primeros 4 días de menstruación. • AOC estándar o régimen continuo para inducir amenorrea.	• Reducir el volumen de pérdida hemática en un 50%. • Suplementación de hierro elemental (60-120 mg/día) por un mínimo de 3 meses.
Alternativa a Largo Plazo Adolescente nulípara con contraindicación para estrógenos o falla del tratamiento oral.	• Colocación de SIU-LNG 52 mg. • Profilaxis (nuevas moléculas).	• Lograr atrofia endometrial local.
Profilaxis Quirúrgica / Menstrual EVW refractaria o Tipo 3 con sangrados recurrentes invalidantes.	• Infusión pautada de Concentrados de FVW/FVIII o uso de Desmopresina (DDAVP) según prueba de respuesta previa.	• Monitoreo estricto del sodio sérico (evitar hiponatremia dilucional por DDAVP). • Indicación exclusiva por la especialidad de Hematología.

o miedo a la evaluación ginecológica. Esto conlleva a que el SMA se mantenga oculto y silenciado hasta que se manifiestan las graves complicaciones sistémicas de la anemia ferropénica[7,13].

La demora en el diagnóstico no responde únicamente a factores emanados de la paciente o su grupo cuidador. Un sesgo médico prevalente en la atención primaria consiste en atribuir, de manera dogmática, que todo SMA en una adolescente menor a 16 años responde a una inmadurez fisiológica del eje gonadal. Esta generalización retrasa drásticamente la sospecha clínica y la consecuente derivación e indicación de estudios de laboratorio hematológicos especializados[7].

Conclusiones

El manejo del sangrado menstrual abundante secundario a coagulopatías durante la adolescencia representa un desafío clínico que excede los límites de la práctica hematológica individual, constituyendo un verdadero problema de salud pública no resuelto en su totalidad. Para lograr un abordaje integral de la adolescente con eventos de sangrado, es imperativo recurrir a herramientas estandarizadas de evaluación clínica objetiva (como las escalas ISTH-BAT y PBAC). Se debe recordar firmemente que la obtención de resultados normales en los estudios hemostáticos iniciales básicos NO descarta de plano la existencia de una patología subyacente. Es fundamental priorizar el nivel de sospecha clínica para avanzar hacia estudios moleculares más específicos, prestando especial atención a todas las variables exógenas y endógenas que pudieran llegar a interferir en la correcta interpretación de los resultados de laboratorio.

La estrategia terapéutica escalonada requiere un enfoque agresivo y multidisciplinario. Dependiendo de la severidad clínica del sangrado de la paciente, existen en la actualidad múltiples y novedosas opciones de tratamiento farmacológico y de reemplazo, tanto para el control hemostático agudo del sangrado masivo como para el sostenimiento de regímenes de profilaxis en casos complejos (por ejemplo, ante la presencia de EVW tipo 3 o de una trombocitopatía severa refractaria).

El éxito médico real y sostenido con estas pacientes adolescentes no se limita a sacarlas de la urgencia hemodinámica en la guardia, sino que radica en lograr diagnosticar con precisión el defecto molecular a tiempo para, así, poder ofrecerles una calidad de vida normal y plena, libre de la consecuencia patológica de la anemia crónica.

Declaración de conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de e Novonordisk, Pfizer, Roche y Kedrion por concepto de conferencias y por parte de Roche por concepto de actividades educativas.

Bibliografía

1. Brignardello-Petersen R, Alayli A, Husainat N, Kalot MA, Shahid S y col. Gynecologic and obstetric management of women with von Willebrand disease: summary of 3 systematic reviews of the literature. Blood Adv 2022; 6(1):228-237.
2. Siva Achanna k, y col. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. Med J Malaysia 2022; 77 (3):374-383.
3. Adeyemi- Fowode O, Simms-Cendan J, Committee on Adolescent Health Care. Obstetrics and Gynecology 2019; 134(3):71-83.
4. Connell T, Flood V, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S y col. ASH ISTH NHF WFH 2021 Guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021; 5(1): 301-325.
5. Mauser-Bunschoten E, Kadir R, Laan E, Elfvinge P, Haverman L, Teela L y col. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: A multidisciplinary approach. Haemophilia 2021; 27: 463-469.
6. DeYoung V, Grabell J, Hopman W, Chagneau M y col. Validating the Online Self-Administered Bleeding Assessment Tool (Self-BAT) as a Screening Tool for Bleeding Disorders. Haemophilia 2026; 32:324-327.
7. Coffin D, Colle Y, Kulkarni R, Mekhuzla S y col. Key findings from the world Federation Haemophilia National Member Organization Survey on women

and girls with bleeding disorders. Haemophilia 2026; 32:561-567.

8. Perez Botero J. von Willebrand bleeding disease and heavy menstrual leeding: when and how to test. Hematology 2024;376-381.
9. Green D. Hemophilia and other congenital coagulopathies in women. J Hematol 2024; 13(4):137-141.
10. Van t Klooster S, de Vaan A, van Leeuwen J, Pekel L y col. Heavy menstrual bleeding in adolescents: incidence, diagnostic and management practices in primary care. Res Pract Thromb Haemost 2023; 7:1-8.
11. Myrin-Westesson L, Elfvinge P, Zetterverg E, Olsson A. Prevalence of heavy menstrual bleeding, iron deficiency, iron deficiency anemia and treatment in women with von Willebrand disease- a cohort study. Res Pract Thromb Haemost 2025; 9:1-9.
12. Kiss C, Boda Z, Djambas C, Boban A, Sidonio J y col. Efficacy or regular prophylaxis with a plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII concentrate with a 1:1 activity ratio in reducing heavy menstrual bleeding in girls/women with von Willebrand disease. AJOG Global Reports 2025; 1-8.
13. Casari C, Leung J, James P. New and emerging therapies for women, girls, and people with the potential to menstruate with VWD. Blood Adv; 2023:7 (24): 7501-7505.
14. Dixon Y, Kabboord B, Groenestein-Sondaal C, Kruip M, van der Velden C y col. Management of heavy menstrual bleeding in a multidisciplinary young women`s clinic: a Dutch experience. Res Pract Thromb Haemost. 2025; 9:1-9.
15. Ragni M, Rothenberger S, Feldman R, Nance D, Leavitt S, Malec L y col. Recombinant von Willebrand Factor and Tranexamic acid for heavy menstrual bleeding in VWD: Randomixed crossover trial. Lancet Haematol 2023; 10(8):e612-e623.
16. Swaminathan N, Sharathkumar A, Doelut-McElroy T. Reproductive tract bleeding in adolescent and young adult females with inherited bleeding disorders: an underappreciated problem. J Pediatr Adolesc Gynecol.2022;35(6):614-623.
17. Weyand A. Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. Hematol Oncol Clin North Am. 2021; 35(6):1085-1101.
18. James PD, Connell NT, Ameer B y col. ASH ISTH NHF WFH 2021 Guidelines on the Diagnosis and Management of VWD. Blood Adv. 2021;5(1):280-300.
19. James AH, Kouides PA. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. JAMA. 2020;323(4):371-372.
20. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The FIGO PALM-COEIN system for classification of causes of bnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet. 2011;113(1):3-13.
21. van Galen KP, de Roo AJ, de Bie S, et al. Management of heavy menstrual bleeding in a specialized multidisciplinary young women's hematology clinic: A retrospective cohort study. Res Pract Thromb Haemost. 2025;9(5):100283.
22. Mahlangu J, et al. Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in bleeding disorders: Results from the paradigm trials. Lancet Haematol. 2023;10(8):e612-e622.
23. Malec LM, et al. Marstacimab prophylaxis in patients with severe hemophilia or bleeding disorders: A phase 3, open-label study. N Engl J Med. 2024;390(2):122-134.
24. Rodeghiero F, et al. The ISTH BAT score: Development, validation, and clinical utility of a bleeding assessment tool. J Thromb Haemost. 2010;8(12):2707-2713.
25. Hayward CP, et al. Laboratory testing for platelet function disorders: An ISTH SSC guide. J Thromb Haemost. 2018;16(11):2331-2337.
26. Haemophilia foundation Australia. National Haemol J;2014.
27. James P, Connel N, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N y col. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):280-300.
28. 28. Lavin M, Aguila S, Dalton N, Nolan M, Byrne M, White B y col. Significant gynecological bleeding in women with low VWF. Blood Adv 2018;2(14):1784-1791
29. Dumont T, Allen L, Kives S. Can von Willebrand disease be investigated on combined hormonal contraceptives? J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013; 26(3):138-141.
30. Perez Botero J. Von Willebrand disease and heavy menstrual bleeding: when and how to test. Hematology 2024;376-381.
31. Van den Brink M, Beelen P, German M, Geomini P y col. The levonorgestrel intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: a cost-effectiveness analysis. BJOG: An International Journal

of Obstetrics and Gynaecology.2021; 2003-2011

32. Peyvandi F, Seidizadeh O, Mohsenian S, Garagiola I. Exploring nonreplacement therapies` impact on hemophilia and other rare bleeding disorders. Res Pract Thromb Haemost. 2024;1-12.
33. Casari, C. Leebeek F, Peyvandi F. Historial, current and future treatments for von Willebrand diseases. Haematologica. 2026;54-66.
34. Swan D, Mahlangu J, Thachil J. Non-factor therapies for bleeding disorders: a primer for the general haematolgist. eJHaem. 2022; 3: 584–595.
35. 3Barg A, Brutman-Barazani T, Avishai E, Budnik I, Cohen O. Anti-TFPI for hemostasis induction in patients with rare bleeding disorders, an es vivo thrombin generation (TG) guided pilot study. Blood Cells Mol Dis. 2022;95:102663.
36. Kashari O, Almqaadi A, Muhammad M, Abaothman E y col. Prophylactic use of emicizumab for type III von Willebrand disease patients: our experience. Blood 2024; 144: 5497-5498.
37. Kadir R, James A. Salud reproductiva en mujeres con trastornos de la coagulación, WFH. 2009; 1-17.

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

El adolescente con hemofilia en la era de la profilaxis primaria

The adolescent with hemophilia in the era of primary prophylaxis

Mauro Rubén Davoli.

Fundación de la Hemofilia Provincia de Santa Fe. Rosario; Argentina.

maurodavoli1975@gmail.com

SIMPOSIO. NI ADULTOS NI NIÑOS: ADOLESCENTES

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
162-167, 2026

Palabras claves: Hemofilia, Adolescencia, Profilaxis.

Keywords: Hemophilia, Adolescence, Prophylaxis.

Resumen

La adolescencia es un momento donde se producen muchos cambios en la vida de un individuo, cambios que cumplen un rol importante en el contexto de un paciente con una enfermedad crónica como la hemofilia. El presente manuscrito tiene como objetivo realizar una evaluación multidisciplinaria del individuo en su adolescencia con esta patología. Se aborda la adherencia al tratamiento como variable central (diferenciando sus factores intencionales y no intencionales) y se profundiza en el impacto musculoesquelético de la enfermedad, definiendo a la salud articular como la variable principal a controlar. Se establecen los pilares para un buen estado articular: profilaxis primaria, inicio precoz y adherencia estricta, destacando el rol fundamental del ultrasonido articular (HEAD-US) para detectar daños subclínicos tempranos. Asimismo, se resalta la importancia de la "conciencia de enfermedad" como factor determinante para el éxito terapéutico y se analiza el impacto del contexto actual, la salud mental y la sexualidad. Finalmente, se reflexiona sobre la necesidad de un programa estructurado de transición hacia la vida adulta y el cambio de paradigma hacia un verdadero manejo interdisciplinario (grupo operativo) centrado en la trayectoria de vida del paciente.

Abstract

Adolescence is a time when many changes occur in an individual's life, changes that play an important role in the context of a patient with a chronic disease such as hemophilia. The objective of this manuscript is to carry out a multidisciplinary evaluation of the individual in his adolescence with this pathology. Adherence to treatment is addressed as a central variable (differentiating intentional and unintentional factors), exploring in depth the musculoskeletal impact of the disease, and defining joint health as the main variable to control. The pillars for good joint health are established: primary prophylaxis, early initiation, and strict adherence, highlighting

the fundamental role of joint ultrasound (HEAD-US) in detecting early subclinical damage. Likewise, the vital importance of "disease awareness" as a determining factor for therapeutic success is highlighted, alongside an analysis of the impact of the current context, mental health, and sexuality. Finally, we reflect on the imperative need for a structured transition program into adulthood and the paradigm shift towards a true interdisciplinary management (operative group) focused on the patient's life trajectory.

Introducción

La adolescencia es un momento donde se producen muchos cambios en la vida de un individuo, cambios que cumplen un rol importante en el contexto de un individuo con una enfermedad crónica como la hemofilia.

La hemofilia es un trastorno genético y hereditario de la coagulación, ligado al cromosoma X, que se caracteriza por la deficiencia o disfunción del factor VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B). Esta deficiencia provoca una marcada tendencia a sufrir hemorragias prolongadas o espontáneas, especialmente en los tejidos profundos, siendo los músculos y las articulaciones los sitios más gravemente afectados[1].

La adolescencia es un momento donde se experimentan profundas transformaciones biológicas, cognitivas, psicológicas y sociales. Es una etapa de maduración en la que los individuos buscan redefinir su identidad, ganar autonomía frente a sus padres y lograr la aceptación de sus pares[2]. En los pacientes con hemofilia, este período representa un desafío excepcional, ya que deben gestionar su enfermedad junto con las complejidades típicas del desarrollo adolescente, convirtiéndolos en una población de alto riesgo debido a problemas de adherencia y factores psicosociales[2,3].

El objetivo de este manuscrito está centrado en la evaluación multidisciplinaria del individuo en su adolescencia con una patología crónica, delineando los desafíos terapéuticos, articulares y psicológicos que enfrentan en la actualidad.

Adolescencia y hemofilia

El abordaje de un individuo que se encuentra en la adolescencia, en el contexto de una enfermedad crónica donde históricamente su principal tratamiento ha sido por vía endovenosa desde edades tempranas, hace que la adherencia al tratamiento sea una de las principales variables a contemplar. La adherencia profiláctica alcanza su punto máximo durante la infancia, pero sufre una caída drástica en la adolescencia y adultez temprana[4].

De acuerdo con los datos presentados por Brand y col., al analizar las tasas de adherencia según el grupo etario, se evidencia una caída drástica durante el proceso de transición. Mientras que en la infancia (0 a 12 años) la alta adherencia a la profilaxis alcanza el 59%, esta proporción se desploma al 13% durante la adolescencia (13 a 18 años) y desciende a su punto más crítico con apenas un 6% en los adultos jóvenes (19 a 28 años)[8].

Para comprender mejor esta problemática, estudios cuantitativos recientes han evaluado la adherencia utilizando escalas validadas como VERITAS-Pro. Un estudio de van Os y col. en adolescentes y adultos jóvenes con hemofilia severa reveló que el 18% de los pacientes presenta puntajes indicativos de no adherencia. Resulta fundamental diferenciar entre el incumplimiento no intencional (como el simple olvido) y el intencional (la omisión deliberada de la dosis o "skipping"). Los resultados demostraron que la adherencia global mejora significativamente cuando los pacientes perciben que la necesidad y los beneficios de la profilaxis superan ampliamente sus preocupaciones sobre el tratamiento (diferencial necesidad/preocupación)[5]. Asimismo, revisiones cualitativas, como la de Lee Mortensen y col., destacan que las principales barreras en la juventud incluyen la alta carga percibida de las infusiones intravenosas y la baja percepción de síntomas debido a la ausencia de sangrados, mientras que los facilitadores clave son el apoyo parental adecuado, una buena relación con el equipo de salud y el desarrollo gradual de la autoeficacia[6]. Una variable a tener en cuenta, sobre todo en nuestro medio, es la falta de adherencia por dificultades en el acceso al tratamiento, situación muy compleja que requiere un análisis diferente que escapa a los objetivos de esta publicación.

Más allá de la adherencia: salud articular

Si definimos la hemofilia como una enfermedad hematológica que repercute en el aparato músculo esquelético, entendemos a la perfección que su mayor impacto serán las articulaciones; de ahí que la evaluación de la salud articular (SA) es la principal variable a controlar[7].

La SA determinará el impacto de la hemofilia en el individuo y la misma estará influenciada por múltiples variables. El sangrado de hoy es la artropatía hemofílica del mañana, donde condicionará no solo su calidad de vida sino también su futuro como individuo, generando un impacto negativo que va más allá de la lesión articular[8]. Para evitar este escenario, se debe abordar al individuo de una manera integral incluyendo a su familia.

Para llegar a la adolescencia con un buen estado musculoesquelético es imperativo el control de tres parámetros fundamentales:

1. **Profilaxis Primaria continua**, es el tratamiento de elección, siendo la indicación absoluta de todas las guías publicadas, partiendo de las guías de manejo de la World Federation of Hemophilia (WFH) 2020[11].
2. **Inicio Precoz,** "La evidencia que respalda la necesidad innegociable de un inicio precoz se consolidó con el ensayo clínico Joint Outcome Study (JOS)[18]. y su estudio de continuación a largo plazo (JOS-C)[19]. El estudio JOS-C demostró de manera contundente que los jóvenes con hemofilia A grave que iniciaron la profilaxis antes de los 2,5 años de edad mantuvieron una protección significativamente mayor contra el daño articular al llegar a la adultez temprana (18 años), en comparación con aquellos que sufrieron un inicio tardío (después de los 6 años). Al finalizar el estudio, el 77% de los pacientes con profilaxis tardía presentaba daño osteocondral en la resonancia magnética, frente a solo un 35% en el grupo de profilaxis precoz. Sin embargo, el hallazgo más interpelante de este estudio fue que la profilaxis estándar iniciada tempranamente no resultó suficiente para prevenir el daño articular por completo. Esto demuestra que una baja tasa de sangrados sigue siendo perjudicial y reafirma nuestro abordaje: el inicio precoz es vital, pero debe ir indefectiblemente acompañado de una adherencia estricta, la adopción de terapias más eficaces y un monitoreo ecográfico continuo (como el HEAD-US) para evitar que cualquier sangrado subclínico progrese a una artropatía irreversible."[19].

   Mas recientemente una publicación del grupo español del Hospital La Paz Madrid (Meijón-Ortigueira et al., 2024), concluye que el inicio de la profilaxis antes de los 21 meses de edad es la variable más determinante para prevenir la afección articular a largo plazo. Al evaluar de manera multivariada factores como la tasa de sangrado articular, la adherencia, los niveles valle de FVIII y la actividad física, el comienzo precoz resultó ser el factor protector más relevante para preservar la salud osteoarticular (evaluada por HJHS y ecografía HEAD-US) al llegar a la vida adulta[17].

   Es importante remarcar que el inicio precoz no solo va a preservar el daño articular a futuro, sino también protegerá al niño en los primeros años de vida donde el sangrado en SNC amenaza a esta población[11].
3. **Buena Adherencia**, que no solo debe limitarse al tratamiento farmacológico, sino también a los controles clínicos y por imagen. De estos últimos dependerá la detección precoz del daño articular o la detección de los sangrados subclínicos, con el objetivo de poder tomar conductas terapéuticas que prevengan el daño a futuro.

   En este contexto, los controles imagenológicos en el punto de atención con la ecografía articular, específicamente mediante el protocolo estandarizado HEAD-US (Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound), son muy importantes[12]. Esta herramienta no invasiva es crucial dado que permite diagnosticar el sangrado subclínico (microhemorragias indetectables clínicamente), así como evaluar de forma temprana la aparición o progresión de lesiones articulares (tales como la hipertrofia sinovial y las alteraciones iniciales del cartílago). Detectar e intervenir sobre estas lesiones en la adolescencia es un factor crítico, ya que la progresión silente de estas anomalías tendrá su mayor impacto negativo y limitante durante la vida adulta del paciente[12].

Conciencia de enfermedad

Una publicación reciente pone en evidencia la importancia de la conciencia de la enfermedad (CE), un concepto que es fundamental diferenciar de la simple "percepción de enfermedad". Mientras que la percepción refiere a las emociones y creencias subjetivas inmediatas sobre la patología, la conciencia de enfermedad se define como el grado en que el paciente comprende profundamente su diagnóstico, el impacto real en su vida diaria y la necesidad innegociable de mantener un tratamiento constante[9].

El estudio de Pasquero y col. demostró que una mayor conciencia de enfermedad se asocia directamente

con una mejor adherencia al tratamiento profiláctico[9]. Tras la implementación de intervenciones educativas centradas en el paciente (desplazando el foco de los padres hacia el adolescente en la consulta), la adherencia estricta se elevó del 40% al 73,3%, logrando una reducción drástica en la tasa de sangrados y una mejor preservación articular 9. Las personas con hemofilia (PCH) que desarrollan una CE madura logran una integración saludable de su diagnóstico: la enfermedad es controlada, pero no define la identidad del joven[9,10].

Modalidad de tratamiento

El panorama terapéutico define el desarrollo musculoesquelético del adolescente. Las estrategias incluyen:

- **AD (A Demanda):** Administrado únicamente al ocurrir un episodio hemorrágico. No previene el daño articular a largo plazo[1].
- **PP (Profilaxis Primaria):** Tratamiento preventivo regular iniciado en ausencia de daño articular osteocondral documentado[11].
- **PS (Profilaxis Secundaria):** Iniciada después de dos o más hemorragias articulares, previo al daño establecido[11].
- **PT (Profilaxis Terciaria):** Iniciada después del establecimiento de enfermedad articular documentada, para frenar la progresión del daño[11].
- **Terapias de no reemplazo (subcutáneas):** Como el emicizumab, que ofrecen una hemostasia basal estable sin la carga de los accesos venosos frecuentes[10].

Diferentes escenarios clínicos

Los adolescentes que atendemos provienen de trayectorias heterogéneas; conviene diferenciar —al menos— cuatro escenarios clínicos posibles al arribo, porque cada uno exige una lectura situacional particular y un plan terapéutico a la medida.

La variabilidad de escenarios que se pueden presentar en nuestra población es el punto clave para realizar un diagnóstico situacional adecuado.

Podemos diferenciar grupos de adolescentes que llegarán con problemáticas diferentes según su historia de tratamiento:

1. **PCH que llegan a la adolescencia luego de realizar un tratamiento a demanda (AD):** Presentan artropatía establecida, dolor crónico y limitación funcional. Requieren un fuerte enfoque en rehabilitación fisiátrica y manejo del dolor[8].
2. **PCH que llegan a la adolescencia luego de realizar un tratamiento de profilaxis terciaria (PT):** El desafío principal es el manejo de las expectativas, comprendiendo que el tratamiento no revertirá el daño existente pero detendrá su progresión[11].
3. **PCH que llegan a la adolescencia luego de realizar tratamiento con profilaxis primaria (PP):** Llegan con articulaciones sanas, pero al no haber experimentado hemorragias dolorosas, presentan una "baja carga de síntomas" que los lleva a dudar de la necesidad del tratamiento, propiciando el abandono intencional[2,6].
4. **PCH que llegarán a la adolescencia luego de realizar terapias subcutáneas o de no reemplazo:** Tienen una vida casi sin restricciones físicas. El riesgo radica en la "invisibilización" de la patología y la falsa sensación de cura ("paradoja del emicizumab"), que puede derivar en falta de pericia para administrarse factor intravenoso ante traumas agudos[9,10].

Adolescencia y hemofilia en los tiempos actuales

Contexto actual y Actividad Física. El deseo inherente del adolescente por explorar límites choca frecuentemente con las precauciones de su condición hemostática. En este contexto, la actividad física y la participación deportiva emergen como un tema central, siendo pilares fundamentales en el desarrollo social y físico durante una etapa marcada por la búsqueda de identidad y pertenencia. Históricamente, a los jóvenes con hemofilia se les recomendaba evitar deportes de contacto, clasificando la actividad estrictamente en función del riesgo de sangrado, como lo establecen los lineamientos de la National Bleeding Disorders Foundation (NBDF) en su programa "Playing It Safe"[13]. Esta situación determinó que los deportes de alto impacto, como el fútbol, requirieran niveles basales de factor muy difíciles de conseguir sostenidamente con las terapias de vida media estándar.

La prohibición sistemática de deportes culturalmente muy practicados (como el fútbol) tiene un impacto psicológico negativo en el adolescente, generando frustración y exclusión. Afortunadamente, esta limitación se comienza a modificar con las nuevas terapias[11,13]. El abordaje moderno exige educar al paciente, aplicar profilaxis adaptada a la actividad y

promover la fisioterapia preventiva[13].
Un reciente estudio a nivel nacional realizado en los Países Bajos pone en evidencia este panorama transformador, demostrando que, hoy en día, los jóvenes con hemofilia participan en deportes en niveles prácticamente idénticos a los de la población general. Al analizar específicamente la elección del deporte, los datos muestran una tendencia contundente: lejos de optar por alternativas conservadoras, el fútbol se posiciona como el deporte favorito indiscutido entre los adolescentes de 12 a 17 años. Según la investigación, el 41% de los adolescentes con hemofilia eligió el fútbol como su actividad principal, una cifra que incluso supera la preferencia del 34% observada en los adolescentes de la población general sin la enfermedad. Esta fuerte inclinación hacia un deporte considerado de riesgo moderado-alto (categoría 2.5) demuestra que, respaldados por los tratamientos profilácticos modernos, las elecciones de los jóvenes están impulsadas por la cultura, la socialización y el amor al juego, más que por las históricas limitaciones de su diagnóstico[20].

Salud mental, sexualidad y hemofilia

La carga de convivir con una patología crónica impacta en la salud mental del joven, incrementando la vulnerabilidad a la frustración, ansiedad y depresión si no cuenta con el soporte psicosocial adecuado. A su vez, la sexualidad y la formación de pareja, aspectos centrales en esta etapa, suelen verse afectados de manera silente. Datos del estudio HERO evidencian que un porcentaje significativo de personas con hemofilia experimentan preocupación por el impacto de la enfermedad en sus relaciones íntimas14. El dolor crónico, la artropatía limitante, la autoimagen, las dudas sobre la herencia genética y el temor a desencadenar hemorragias musculares graves (como hematomas del psoas ilíaco) durante el esfuerzo físico coital son factores de estrés clínico real 15. Es imperativo que el equipo tratante aborde estos temas de manera proactiva, profesional y confidencial en la consulta[14,15].

Transición hacia la vida adulta

Debemos prepararnos para acompañar en esta etapa de transición al adolescente, dado que la misma repercutirá en el resto de su vida. La transición no es un simple evento administrativo, sino un proceso intencionado y gradual (idealmente iniciado entre los 12 y 14 años) donde el paciente adquiere la "alfabetización en salud": conocer su diagnóstico, dominar la autoinfusión y comunicarse efectivamente con los profesionales sin la intermediación exclusiva de sus padres1,16. Una transición estructurada garantiza que el adolescente se transforme en un adulto involucrado capaz de tomar decisiones de salud responsables. Las revisiones cualitativas subrayan que la sobreprotección parental puede dificultar el desarrollo de autoeficacia y de competencia percibida, y que la transferencia deliberada y progresiva de responsabilidades es un eje del trabajo clínico con la familia[6]. El equipo tratante debe deliberar con la familia sobre la transferencia de tareas sin cargar toda la responsabilidad sobre el joven antes de tiempo ni dejarla toda en manos de los padres más allá de lo razonable[6].

Manejo del equipo multidisciplinario e interdisciplinario

Históricamente, el equipo multidisciplinario en hemofilia se estructuraba en torno al manejo del sangrado agudo, el acceso venoso y la infusión constante. En la actualidad, ante el advenimiento de terapias subcutáneas y de vida media extendida que reducen drásticamente la carga de infusiones y las tasas de sangrado (ABR), el equipo no desaparece, sino que cambia radicalmente su tarea fundamental.
El verdadero éxito de la atención médica de excelencia ya no reside simplemente en cuántas disciplinas se suman en un hospital (hematología, traumatología, fisiatría, psicología, odontología, asistencia social, etc.), sino en cómo estas disciplinas se conectan y articulan entre sí conformando un verdadero **"equipo interdisciplinario"** o **"grupo operativo"**. Este modelo superador transforma la práctica asistencial: se pasa de organizar un centro de tratamiento alrededor de la "infusión del factor", a organizarlo alrededor de la trayectoria de vida del paciente[11,16]. El grupo operativo piensa el proceso de manera conjunta, monitoriza proactivamente la salud articular mediante ecografía de punto de atención, educa en la conciencia de la enfermedad y empodera al adolescente para su plena funcionalidad y participación social.

Conclusión

Los adolescentes con hemofilia atraviesan una fase de máxima vulnerabilidad que determinará su salud

articular y su bienestar psicosocial por el resto de su vida adulta. El advenimiento de la profilaxis primaria y las terapias innovadoras ha brindado oportunidades sin precedentes, pero paradójicamente ha generado un déficit en la adherencia intencional derivado de la ausencia de síntomas graves. Resulta indispensable la labor de un equipo interdisciplinario que trabaje como un grupo operativo, enfocado en fomentar una profunda conciencia de enfermedad, promover hábitos articulares (mediante monitoreo constante como el HEAD-US) y de actividad física seguros, acompañar los desafíos de la salud mental y la sexualidad, y liderar una transición estructurada. Solo así lograremos la meta suprema: una persona con hemofilia empoderada, que integra la patología a su identidad de manera saludable, alcanzando una vida plena y libre de limitaciones evitables.

Declaración de conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk, Roche, Pfizer, Takeda, Behring, Octhapharma y Grifols por concepto de conferencias.

Bibliografía

1. Young G. From boy to man: recommendations for the transition process in haemophilia. Haemophilia 2012; 18:27-32.
2. Königs C, Motwani J, Jiménez-Yuste V, Blatný J. Teenagers and Adolescents with Hemophilia–Need for a Specific Approach. J Clin Med 2024; 13:5121.
3. Russo K. Assessment and Treatment of Adolescents With Chronic Medical Conditions. J Health Serv Psychol 2022; 48:69-78.
4. Duncan N, Shapiro A, Ye X, Epstein J, Luo MP. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among haemophilia A patients in the United States. Haemophilia 2012; 18:760-765.
5. Van Os SB, Troop NA, Sullivan KR, Hart DP. Adherence to Prophylaxis in Adolescents and Young Adults with Severe Haemophilia: A Quantitative Study with Patients. PLoS ONE 2017; 12:e0169880.
6. Lee Mortensen G, Strand AM, Almén L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: A qualitative review. Haemophilia 2018; 24:862-872.
7. Nomura S. Current Status and Challenges in Delivering Comprehensive Care for Patients with Hemophilia. J Blood Med 2023; 14:629-637.
8. Brand B, Dunn S, Kulkarni R. Challenges in the management of haemophilia on transition from adolescence to adulthood. Eur J Haematol 2015; 95:30-35.
9. Pasquero MV, Cinara LC, Davoli MR. y col. Conciencia de enfermedad en hemofilia: impacto en la adherencia terapéutica y los resultados clínicos. Hemost Trombos 2026; 3:11-17.
10. Mancuso ME, Croteau SE, Klamroth R. Benefits and risks of non-factor therapies: Redefining haemophilia treatment goals in the era of new technologies. Haemophilia 2024; 30:39-44.
11. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A y col. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 26:1-158.
12. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G y col. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). Thromb Haemost 2013; 109:1170-1179.
13. Anderson A, Forsyth A. Playing It Safe: Bleeding Disorders, Sports and Exercise. National Bleeding Disorders Foundation (NBDF) 2024; 1:1-102.
14. Cassis FR, Buzzi A, Forsyth A y col. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) study: influence of haemophilia on interpersonal relationships as reported by adults with haemophilia and parents of children with haemophilia. Haemophilia 2014; 20:e287-e295.
15. Banchev A. Sexual activity and the adolescent with haemophilia. Acta Biomed 2023; 94:e2023003.

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

Difficult Decisions around Anticoagulation

Timothy Hoberstorfer; Ingrid Pabinger.

Division of Hematology and Hemostaseology, Department of Medicine I, Medical University of Vienna, Austria

ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at

PLENARIA / EDUCACIONAL ISTH I SAF-APS / EDUCACIONAL ISTH III TROMBOSIS Y CÁNCER

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
168-174, 2026

Keywords: Anticoagulation,
Venous thromboembolism,
Antiphosphlipid Antibodies.

Abstract

The decisions about type of anticoagulation, dosage and duration are based on risk of thrombosis and bleeding. Long term anticoagulation is at present the standard management strategy for most patients with unprovoked venous thromboembolism who do not have a high bleeding risk. Reduced-dose direct oral anticoagulants (DOACs) have become the preferred option for long-term secondary prevention as efficacy is good and the bleeding risk is low. Ongoing periodic reassessment is essential to ensure that the benefits of continued anticoagulation continue to outweigh its risks throughout long-term follow-up. In patients at increased bleeding risk, the choice of anticoagulation represents one of the most difficult decisions in clinical thrombosis and haemostasis as two competing risks have to be balanced. Management in these patients includes structured bleeding-risk assessment, correction of modifiable risk factors, careful anticoagulant selection, dose and duration optimization, and regular reassessment. One of the most severe acquired thrombophilia conditions is the antiphospholipid syndrome (APS), which is classically defined by the combination of clinical manifestations, mainly vascular thrombosis and/or pregnancy morbidity, together with persistent antiphospholipid antibodies. The term seronegative antiphospholipid syndrome (SN-APS) describes patients with clinical features strongly suggestive of APS but negative antiphospholipid antibodies (aPL). Its existence remains controversial, because seronegativity may reflect true absence of pathogenic aPL, or limitations of current assays or other aspects. SN-APS should be considered only after careful exclusion of alternative thrombophilias and vascular risk factors.

Long-Term Anticoagulation in Unprovoked Venous Thromboembolism: For Everyone and Forever?

Unprovoked venous thromboembolism (VTE), defined as deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) is a term used for thrombotic events that occur in the absence of a major transient provoking factor, such as surgery with general anesthesia, immobility, or cesarean section.[1] Unprovoked VTE is associated with a higher risk of recurrence compared to provoked VTE.[2,3] After the initial treatment phase of anticoagulation of at least three months,[4,5] the risk of recurrent thrombosis without anticoagulation has to be balanced against the risk of bleeding on anticoagulation. Both recurrence and bleeding have been associated with several risk factors (e.g., age, sex, VTE location, anemia, renal insufficiency) that may influence the risk of these two outcomes.[6] Thus, the decision regarding extended anticoagulation requires an individualized assessment that considers patient characteristics, bleeding risk, comorbidities, and patient preferences.[7]

Long-term observational studies have demonstrated cumulative recurrence rates approaching 10% within the first year, 25% within five years and around 40% after ten years,[3] thus the risk seems to persists throughout lifetime. Factors associated with an increased recurrence risk include male sex, site of venous thromboembolic event (higher risk in patients with pulmonary embolism and proximal vein thrombosis compared to distal vein thrombosis[8-10]), persistent elevation of D-dimer during[11] and after[8-10,12] discontinuation of anticoagulation, residual venous obstruction, obesity,[6] and certain hereditary or acquired thrombophilic disorders, such as hereditary antithrombin deficiency[13] or the antiphospholipiod syndrome.[14] Nevertheless, no single biomarker reliably identifies patients in whom anticoagulation can safely be discontinued, and current guidelines recommend that treatment decisions be based primarily on the overall clinical risk profile rather than isolated laboratory findings.[4,15,16] An exception is when positive antiphospholipid antibodies are present, in which case long-term anticoagulation to prevent recurrent VTE is recommended.[17]

In several randomized controlled trials, the efficacy of extended anticoagulation in preventing recurrent VTE has been demonstrated.[18-21] By direct oral anticoagulants (DOACs), including apixaban and rivaroxaban, rates of recurrent thromboembolic events could substantially be reduced while maintaining favorable safety profiles compared with placebo or aspirin. Studies such as AMPLIFY-EXT[18] (Apixaban 5mg versus 2.5 mg twice per day) and EINSTEIN CHOICE[22] (Rivaroxaban 20 mg versus 10 mg once per day) showed that reduced-dose DOAC regimens effectively prevent recurrent VTE with low rates of major bleeding. An academic study performed in France, the RENOVE trial, supports those data, showing similar recurrence rates, but lower bleeding risk with reduced dosage of anticoagulation.[23] This is also in accordance with data from cancer associated VTE.[24] Compared with vitamin K antagonists, DOACs offer comparable efficacy with lower rates of intracranial hemorrhage, fewer drug and food interactions, and no requirement for routine laboratory monitoring, making them the preferred agents for most patients without contraindications.[18,25] However, it has to be mentioned that bleeding during anticoagulation is a major risk factor for higher mortality.[26]

Current international guidelines recommend reassessing all patients after the initial three-month treatment period.[4,15,16,27] For patients with a first unprovoked proximal DVT or PE who have a low or moderate risk of bleeding, extended anticoagulation without a predefined stop date is generally recommended because the benefits of preventing recurrent VTE outweigh the bleeding risk.[27] Conversely, patients with a high bleeding risk, advanced frailty, major bleeding in history, or other significant contraindications may benefit from discontinuation of anticoagulation after completion of the initial treatment course.[15,28] Regular reassessment is essential, as both thrombotic and bleeding risks may change over time due to aging, newly diagnosed comorbidities, or changes in concomitant medications. The patient who stops anticoagulation after an unprovoked thrombosis should be informed about the high recurrence risk and the symptoms of VTE, so that diagnostic procedures can be initiated early, when first clinical signs of VTE occur.[28]

Risk prediction models, including HERDOO2, DASH, and the Vienna Prediction Model,[9,11,12] have been developed to estimate recurrence risk after unprovoked VTE. These tools support shared decision-making in selected patients, but they have not been universally adopted into routine clinical practice because of modest predictive performance and

limited external validation. However, those models are particularly helpful in explaining an individual's risk of recurrence to a person who is in doubt about the high risk of recurrent VTE, in order to allow shared decision on duration of anticoagulation.

In summary, extended anticoagulation represents at present the standard management strategy for most patients with unprovoked VTE who do not have a high bleeding risk. Reduced-dose DOACs have become the preferred option for long-term secondary prevention as efficacy is good and the bleeding risk is low. Ongoing periodic reassessment, e.g. once a year, is essential to ensure that the benefits of continued anticoagulation continue to outweigh its risks throughout long-term follow-up.

Challenges in Anticoagulation of a Patient at Risk of Hemorrhage

Anticoagulation in patients at increased risk of hemorrhage represents one of the most difficult decisions in clinical thrombosis and haemostasis as two competing risks have to be balanced, that of recurrent or progressive thrombosis if anticoagulation is withheld, and of major bleeding if treatment is continued. This balance is particularly complex in patients with a high risk of thrombosis and acute or recent bleeding, thrombocytopenia, renal or hepatic impairment, cancer, advanced age, concomitant antiplatelet therapy, or a history of gastrointestinal or intracranial hemorrhage.[6] Current VTE guidelines emphasize that treatment decisions should be individualized and patient-centered, taking into account thrombotic risk, bleeding risk, comorbidities, drug interactions, renal function, treatment burden, possibilities of reversal of anticoagulation and patient preferences.[4,15,16,27,29]

In acute venous thromboembolism, anticoagulation is generally the cornerstone of therapy because it reduces thrombus propagation, recurrence, and thromboembolism-related mortality.[4,15,16,27] However, patients with active life-threatening bleeding, recent major surgery, severe thrombocytopenia, or intracranial hemorrhage may have temporary or absolute contraindications to full-dose anticoagulation.[4] In such cases, clinicians may need to delay treatment, use dose-modified regimens, consider mechanical strategies in selected situations, such as an inferior vena cava filter, or reassess frequently until anticoagulation can be safely initiated or resumed.[30-32]

Bleeding-risk assessment is therefore essential before treatment initiation and should be repeated over time. The ISTH recommends estimating bleeding risk at diagnosis of acute VTE, after completion of the initial treatment phase, and during extended anticoagulation at regular intervals (at least yearly, in case of significant changes of the clinical situation, more often).[28] Risk scores such as VTE-BLEED,[33,34] HAS-BLED,[35] RIETE,[36] and others may help structure clinical assessment, although their predictive performance is far from perfect and cannot replace clinical judgment. VTE-BLEED was developed to identify patients at increased bleeding risk during stable anticoagulation after VTE, while HAS-BLED has been developed for patients with atrial fibrillation, but has also been evaluated in those with VTE. Models that predict bleeding differ more substantially in their outcome definition, as some models predict major bleeding,[37] whereas other predict clinically relevant non-major bleeding (CRNMB),[38] or the combination of both, clinically relevant bleeding (CRB). Recently, a new model was derived, which aims to predict both recurrence and bleeding simultaneously, the VTE-PREDICT score.[39] This model was derived in several large studies but it should be kept in mind that it is one of those models that predict CRB, hence, the predicted outcome risks may not be weighed against each other easily. Bleeding risk factors should also be assessed for modifiability. Examples for such modifiable risk factors include haemoglobin levels, blood pressure, adherence, and comedication.[29]

The choice of the anticoagulant is another challenge. Direct oral anticoagulants are preferred over vitamin K antagonists for many patients with VTE because of comparable efficacy, fewer interactions, and more predictable pharmacokinetics, but they are not suitable for all patients.[15] Renal impairment, liver disease, antiphospholipid syndrome,[17] extremes of body weight,[40] pregnancy,[41] drug interactions, gastrointestinal cancer,[42] and cost or adherence concerns may influence drug selection.[4,15] In patients with high bleeding risk, the clinician must also consider reversibility, half-life, dosing frequency, availability of monitoring, and the feasibility of rapid interruption if bleeding occurs.[43]

The duration and intensity of anticoagulation require repeated reassessment. For provoked VTE due

to a major transient risk factor, a finite treatment duration of three to six months is often sufficient.[2] In contrast, unprovoked VTE or VTE associated with persistent risk factors frequently favors extended therapy, provided bleeding risk is not excessive.[4,15] CHEST[4] and ASH[15] guidelines support extended anticoagulation in many patients with unprovoked VTE, but high bleeding risk may shift the balance toward stopping therapy after the primary treatment phase or using reduced-dose extended regimens in appropriate patients.[27]

In hereditary coagulation disorders, anticoagulation increases the risk of bleeding and possible disadvantages and advantages of treatment with direct oral anticoagulants (DOACs) have to be assessed. In patients with severe forms of hemophilia, von Willebrand disease or other severe clotting disorders or hereditary platelet dysfunction, anticoagulation is considered as contraindicated by many experts. By an international working group guidance based on the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and using a Delphi process was developed in order to provide treatment recommendations for patients with hemophilia.[44]

In thrombocytopenia, which frequently occurs in patients with malignancy, therapeutic anticoagulation may be used above platelet counts of 50G/l, whereas below a platelet count of 25G/l, any anticoagulation is seen as contraindicated.45,46 In patients with platelet counts between 25 and 50G/l anticoagulation may be considered only on a case by case basis and prophylactic doses of heparins should be used. If a patient presents with acute VTE and cannot be anticoagulated because of very high bleeding risk, a vena cava filter may be considered as an alternative. Likewise, occlusion of the left atrial appendage may be used in patients with AF.

In conclusion, anticoagulation in patients at risk of hemorrhage requires individualized decisions. Management includes structured bleeding-risk assessment, correction of modifiable risk factors, careful anticoagulant selection, dose and duration optimization, and regular reassessment.

Does Seronegative Antiphospholipid Syndrome Exist?

Antiphospholipid syndrome (APS) is classically defined by the combination of clinical manifestations, mainly vascular thrombosis and/or pregnancy morbidity, together with persistent antiphospholipid antibodies (aPL).[47] The revised Sapporo/Sydney criteria require positivity for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, or anti-β2-glycoprotein I antibodies on at least two occasions separated by 12 weeks.[48] These criteria were developed primarily for classification rather than for individual clinical diagnosis, and they may therefore fail to capture all patients with APS-like clinical phenotypes. The recently published 2023 ACR/EULAR classification criteria also retain the positive conventional aPL tests as an obligatory entry criterion, meaning that patients with persistently negative standard aPL tests cannot be classified as APS under these criteria.[47] Thus, "seronegative APS" remains outside formal classification systems.

The term seronegative antiphospholipid syndrome (SN-APS) describes patients with clinical features strongly suggestive of APS, such as recurrent unexplained venous or arterial thrombosis, pregnancy morbidity, thrombocytopenia, livedo reticularis, or heart valve disease, but persistently negative conventional aPL tests.[49] Its existence remains controversial, because seronegativity may reflect true absence of pathogenic aPL, limitations of current assays, transient antibody fluctuations, previous antibody disappearance, or the presence of antibodies not included in routine criteria testing. Therefore, SN-APS should not be regarded as a fully established diagnostic category, but rather as a clinically plausible concept requiring careful exclusion of alternative causes.

Several non-criteria antiphospholipid antibodies have been investigated to explain this apparent seronegative state. The most studied include anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies, anti-β2-glycoprotein I domain I antibodies, anti-phosphatidylethanolamine antibodies, anti-annexin A5 antibodies, and antibodies against vimentin/cardiolipin complexes.[50,51] Among these, anti-phosphatidylserine/prothrombin and anti-β2-glycoprotein I domain I antibodies appear to have the strongest association with thrombotic APS phenotypes and may identify some patients who are negative for conventional assays.[50,52] However, the clinical utility of these tests remains limited by assay heterogeneity, lack of universal cut-off values, and incomplete prospective validation.[50-52]

Current recommendations therefore do not support

diagnosing APS solely on the basis of non-criteria antibodies.[47,52] In clinical practice, extended antibody testing may be useful in highly selected patients with a convincing APS phenotype, especially when thrombosis is recurrent, unexplained, or accompanied by typical extra-criteria features. Nevertheless, such findings should be interpreted as supportive rather than definitive evidence.[50-52]

In conclusion, seronegative APS probably exists in a subset of patients, but it remains insufficiently standardized and is not currently accepted as a formal classification entity. The strongest argument in favour of SN-APS is the detection of non-criteria aPL in patients with otherwise typical APS manifestations. The strongest argument against unrestricted use of the diagnosis is the risk of overdiagnosis in patients with thrombosis from unrelated causes. Therefore, SN-APS should be considered only after careful exclusion of alternative thrombophilias and vascular risk factors, repeated conventional aPL testing, and, where appropriate and available, specialized assessment of non-criteria antibodies.[47,50-52]

Conflict of interest: Ingrid Pabinger has received occasional honoraria for lectures and advisory board sessions from Pfizer.

Bibliografía

1. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G -J., Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost 2016;14(7):1480–3.
2. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of Recurrence After a First Episode of Symptomatic Venous Thromboembolism Provoked by a Transient Risk Factor: A Systematic Review. Arch Intern Med 2010;170(19):1710–6.
3. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. BMJ 2019;366:l4363.
4. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2021;160(6):e545–608.
5. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. BMJ 2011;342:d3036.
6. de Winter MA, van Es N, Büller HR, Visseren FLJ, Nijkeuter M. Prediction models for recurrence and bleeding in patients with venous thromboembolism: A systematic review and critical appraisal. Thromb Res 2021;199:85–96.
7. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. Lancet Lond Engl 2021;398(10294):64–77.
8. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: The vienna prediction model. Circulation 2010;121(14):1630–6.
9. Kyrle PA, Eischer L, Šinkovec H, et al. The Vienna Prediction Model for identifying patients at low risk of recurrent venous thromboembolism: a prospective cohort study. Eur Heart J 2024;45(1):45–53.
10. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. d-Dimer Levels Over Time and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: An Update of the Vienna Prediction Model. J Am Heart Assoc 2014;3(1):e000467.
11. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. CMAJ 2008;179(5):417–26.
12. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). J Thromb Haemost 2012;10(6):1019–25.
13. Croles FN, Borjas-Howard J, Nasserinejad K, Leebeek FWG, Meijer K. Risk of Venous Thrombosis in Antithrombin Deficiency: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis. Semin Thromb Hemost 2018;44(4):315–26.
14. Ortel TL, Meleth S, Catellier D, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and an initial venous or arterial thromboembolic event: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost JTH 2020;18(9):2274–86.
15. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv 2020;4(19):4693–738.
16. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with

the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020;41(4):543–603.

17. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis 2019;78(10):1296–304.
18. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368(8):699–708.
19. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. Lancet Haematol 2016;3(5):e228-236.
20. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368(8):709–18.
21. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363(26):2499–510.
22. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2017;376(13):1211–22.
23. Couturaud F, Schmidt J, Sanchez O, et al. Extended treatment of venous thromboembolism with reduced-dose versus full-dose direct oral anticoagulants in patients at high risk of recurrence: a non-inferiority, multicentre, randomised, open-label, blinded endpoint trial. Lancet Lond Engl 2025;405(10480):725–35.
24. Mahé I, Carrier M, Mayeur D, et al. Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2025;392(14):1363–73.
25. Gremmel T, Niessner A, Domanovits H, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with an increased risk of bleeding. Wien Klin Wochenschr 2018;130(23–24):722–34.
26. Dasari H, Khan F, Le Gal G, Tritschler T, Rodger M. Bleeding Risk Dominates Recurrence Risk in Decisions on Indefinite Anticoagulation After Venous Thromboembolism: A Decision-Analytic Boundary Analysis. Paris: 2026.
27. Creager MA, Barnes GD, Giri J, et al. 2026 AHA/ACC/ACCP/ACEP/CHEST/SCAI/SHM/SIR/SVM/SVN Guideline for the Evaluation and Management of Acute Pulmonary Embolism in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2026;S0735-1097(25)10161-7.
28. den Exter PL, Woller SC, Robert-Ebadi H, et al. Management of bleeding risk in patients who receive anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. J Thromb Haemost JTH 2022;20(8):1910–9.
29. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. Blood 2020;135(10):724–34.
30. Kelkar AH, Rajasekhar A. Inferior vena cava filters: a framework for evidence-based use. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020(1):619–28.
31. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost JTH 2018;16(6):1246–9.
32. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2022;53(7):e282–361.
33. Klok FA, Hösel V, Clemens A, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. Eur Respir J 2016;48(5):1369–76.
34. Badescu MC, Ciocoiu M, Badulescu OV, et al. Prediction of bleeding events using the VTE-BLEED risk score in patients with venous thromboembolism receiving anticoagulant therapy (Review). Exp Ther Med 2021;22(5):1344.
35. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. Chest 2010;138(5):1093–100.
36. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2008;100(1):26–31.
37. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost JTH 2005;3(4):692–4.
38. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost JTH

2015;13(11):2119–26.

39. de Winter MA, Büller HR, Carrier M, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding with extended anticoagulation: the VTE-PREDICT risk score. Eur Heart J 2023;44(14):1231–44.
40. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost JTH 2021;19(8):1874–82.
41. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv 2018;2(22):3317–59.
42. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv 2021;5(4):927–74.
43. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. Am J Hematol 2019;94(6):697–709.
44. Klamroth R, Ay C, De Moerloose P, et al. Applicability of the European Society of Cardiology Guidelines on the management of acute coronary syndromes to older people with haemophilia A - A modified Delphi consensus by the ADVANCE Working Group. Haemoph Off J World Fed Hemoph 2023;29(1):21–32.
45. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, et al. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. HemaSphere 2022;6(8):e750.
46. Moik F, Ay C. Treatment of VTE in the thrombocytopenic cancer patient. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2024;2024(1):259–69.
47. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol 2023;75(10):1687–702.
48. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost JTH 2006;4(2):295–306.
49. Conti F, Andreoli L, Crisafulli F, Mancuso S, Truglia S, Tektonidou MG. Does seronegative obstetric APS exist? "pro" and "cons." Autoimmun Rev 2019;18(12):102407.
50. Devreese KMJ. Noncriteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome. Int J Lab Hematol 2024;46 Suppl 1:34–42.
51. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. Haematologica 2020;105(3):562–72.
52. Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Branch DW, et al. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. J Thromb Haemost JTH 2025;23(2):731–44.

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

Ética y estudios genéticos

Ethics and genetic tests

Sebastián Menazzi.

Médico genetista. Jefe de División Genética, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

smenazzi@gmail.com

SIMPOSIO. DE LA BIOÉTICA A LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL: REFLEXIONES MÁS ALLÁ DE LA CASCADA

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
175-183, 2026

Palabras claves: bioética, genética médica, diagnóstico genético.

Keywords: bioethics, medical genetics, genetic diagnosis.

Introducción

La medicina genómica atraviesa una etapa de expansión constante en el número y la complejidad de los estudios genéticos disponibles en la práctica clínica. La tarea cotidiana de los médicos genetistas y otros especialistas que indican estudios genéticos ya no se limita a establecer un diagnóstico, sino que incluye sostener conversaciones sobre riesgos futuros, incertidumbres y decisiones que involucran a familias enteras.

La hematología ofrece un terreno particularmente claro para pensar estos dilemas, porque se deben distinguir dos tipos de anomalías genéticas, las germinales (presentes en todas las células del organismo, potencialmente heredables), y las somáticas (adquiridas y restringidas al clon enfermo). Partiendo del ejemplo de esta dualidad germinal / somático, el objetivo del artículo fue describir doce dimensiones en las que existen dilemas bioéticos actuales, y sobre las que habrá mayores dilemas a futuro, en torno a la realización de estudios genéticos.

1. Genética germinal y somática: el paradigma *RUNX1* en hematología

RUNX1 es un factor de transcripción indispensable para la hematopoyesis definitiva, con alteraciones descriptas tanto en enfermedades heredadas como en neoplasias esporádicas[1]. Cuando la variante patogénica es germinal, heterocigota y de herencia autosómica dominante, produce un trastorno plaquetario familiar con predisposición a neoplasia mieloide (MIM #601399), caracterizado por trombocitopenia y una probabilidad de desarrollar una neoplasia hematológica a lo largo de la vida de entre 25-50%[2]. Ese mismo gen, alterado de manera somática, restringida a la médula ósea afectada, se detecta en un 10% de los casos de LMA, sin implicar riesgo heredable para la descendencia[3].

Distinguir un origen del otro no es un detalle técnico secundario: puede llevar a estudiar innecesariamente a familiares sanos o, en sentido inverso, a omitir el estudio de una predisposición heredable real[4]. En 2016 la Organización Mundial de la Salud

incorporó la categoría de neoplasias mieloides con predisposición germinal, que reconoce formalmente esta distinción[3]. Identificar tempranamente una predisposición germinal como la de *RUNX1* tiene otras consecuencias prácticas concretas, entre ellas la selección cuidadosa de donantes para trasplante de células hematopoyéticas dentro de la misma familia[4].

2. Hallazgos incidentales

La secuenciación de exoma o genoma completo genera, además de (en ocasiones) el diagnóstico de una causa monogénica del fenotipo, información sobre miles de genes no relacionados con el motivo original de la consulta[5]. Para el manejo de ese excedente de información, el Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica (ACMG) publicó una lista mínima de genes cuyos hallazgos patogénicos deben reportarse de manera proactiva, más allá de la indicación original del estudio[5]. Esa lista, denominada ACMG SF (por *secondary findings*, hallazgos secundarios, o incidentales), se actualiza periódicamente, tras un proceso de nominación y revisión por grupos de trabajo que incluye genetistas clínicos, especialistas en la patología, genetistas de laboratorio y un especialista en bioética[5]. La selección de estos genes prioriza condiciones con una intervención médica establecida capaz de modificar el curso de la enfermedad, un criterio pensado para maximizar el beneficio clínico y limitar la carga de información no accionable[5]. ACMG aclara, sin embargo, que el reporte de hallazgos secundarios no reemplaza el diagnóstico dirigido por la clínica ni constituye una forma de tamizaje poblacional[5].

Comunicar un hallazgo incidental implica explicarle a una persona que consultó por un motivo puntual (por ejemplo, un estudio de trombocitopenia familiar) que en el estudio de exoma completo se detectó, sin buscarla, una predisposición a otra enfermedad completamente distinta (por ejemplo, una miocardiopatía autosómico dominante)[5]. Ese momento exige un abordaje cuidadoso, porque el paciente no siempre anticipó recibir ese tipo de noticia al dar su consentimiento inicial (aunque debería haber sido asesorado al respecto antes del estudio genético)[6]. La sugerencia de ACMG de devolver estos hallazgos, o al ofrecerlos en el asesoramiento previo al estudio genético, plantea también la pregunta inversa: qué ocurre con los familiares en riesgo que nunca fueron estudiados y que podrían beneficiarse de esa misma información, especialmente cuando existe heterogeneidad clínica o distintas edades de aparición posibles de un cuadro, como la alteración germinal de *RUNX1*[7].

3. Variantes de significado incierto

Buena parte de las variantes detectadas en un estudio genético no pueden clasificarse de manera categórica como patogénicas o benignas, y quedan catalogadas como variantes de significado incierto, o VUS, por sus siglas en inglés[8]. Los criterios ACMG-AMP de 2015 establecieron un sistema que considera distintas fuentes de evidencia sobre el caso y la variante genética para reducir esa incertidumbre[8]. La clasificación de una variante no es estática, dado que las VUS pueden ser reclasificadas periódicamente, y esta fluidez temporal genera una obligación ética debatida en la literatura, conocida como el deber de recontacto, que consiste en informar al paciente cuando una variante antes incierta se reclasifica[9]. En la práctica, ese deber choca con limitaciones de tiempo, de personal y de sistemas de seguimiento de los laboratorios e instituciones de salud, y los estudios salud muestran que la responsabilidad de recontactar suele quedar fragmentada entre distintos actores del sistema[10].

La prevalencia de VUS tampoco es uniforme entre poblaciones: las personas de ascendencia no europea presentan con mayor frecuencia variantes clasificadas como inciertas, en parte porque las bases de datos de referencia están dominadas por datos de ascendencia europea[11]. En el ejemplo de VUS detectadas en *RUNX1* en el contexto de un estudio por trombocitopenia familiar, la incertidumbre puede demorar años la definición de si un familiar debe someterse a vigilancia hematológica periódica[7]. Comunicar una VUS exige, en consecuencia, un lenguaje que transmita la incertidumbre real sin generar ni falsa tranquilidad ni alarma desproporcionada[12].

4. La espera y el impacto de los resultados en el paciente

El tiempo entre la extracción de la muestra y la entrega del resultado no es un intervalo neutro; la incertidumbre sostenida durante la espera puede generar ansiedad significativa, en particular en personas con antecedentes oncológicos[13]. Un estudio

con pacientes con cáncer en espera de secuenciación de genoma completo describió actitudes negativas hacia la incertidumbre, con niveles de ansiedad de evitación que se mantuvieron relativamente estables durante los primeros doce meses de seguimiento[13].
En el caso de padres de niños con sospecha de enfermedad genética poco frecuente, la prolongación del proceso diagnóstico se asocia con mayores niveles de ansiedad y con dificultades para sostener la adherencia a los estudios complementarios[14]. Una vez obtenido el resultado, la reacción psicológica depende en gran medida del tipo de hallazgo; quienes reciben un resultado positivo muestran, en general, una disminución de la incertidumbre, mientras que algunas personas que reciben un resultado negativo atraviesan dificultades de ajuste al tener que reconstruir una expectativa de riesgo distinta a la anticipada[15].
Las VUS ocupan un lugar particular en este mapa emocional: un grupo de mujeres que recibieron VUS como resultado en estudios de cáncer hereditario informaron aumento específico del malestar relacionado con el cáncer, incluso cuando los niveles generales de ansiedad y depresión no se modificaron[6]. Para los médicos genetistas, esto obliga a planificar la devolución del resultado como un acto clínico en sí mismo, con tiempo y contención, y no como un mero trámite administrativo[14].

5. El consentimiento informado en genética

El consentimiento informado utilizado en genética médica presenta particularidades que lo distinguen de otras prácticas clínicas, porque el resultado de un estudio puede tener implicancias para terceros que no participaron de la decisión de estudiarse[16]. En Argentina, la Ley 26.529 define el consentimiento informado como la declaración de voluntad suficiente del paciente, emitida luego de recibir información clara, precisa y adecuada sobre el procedimiento propuesto, sus riesgos, beneficios y alternativas[16]. Esa norma establece que, con carácter general, el consentimiento debe otorgarse antes de cualquier práctica médico-sanitaria, y que en determinadas circunstancias debe formalizarse por escrito[16].
En el proceso de consentimiento para un estudio genético corresponde anticipar explícitamente la posibilidad de hallazgos incidentales y de VUS, para que la persona decida de antemano si desea recibir ese tipo de información[5]. Esta anticipación es especialmente relevante en pediatría hematológica, donde el estudio de un niño con trombocitopenia puede revelar, además del gen causal, un hallazgo secundario no relacionado, y donde los padres deciden en nombre de un menor e incluso podrían ser portadores presintomáticos de la misma anomalía[14]. En Estados Unidos, se propone que los formularios de consentimiento incluso contengan información sobre los riesgos de discriminación genética y sobre cómo se resguardará la confidencialidad de los registros[17].

6. Almacenamiento, confidencialidad y privacidad de los datos genéticos

Los datos genéticos plantean un problema de privacidad distinto al de otros datos médicos, porque tienen el potencial de detectar un riesgo para la salud, de identificar de manera unívoca a una persona y, a la vez, pueden revelar información sobre sus familiares biológicos (o incluso desestimar una paternidad biológica) sin que estos hayan dado su consentimiento[18]. Este debate se conoce en la bioética como excepcionalismo genético: la idea de que la información genética merece una protección diferenciada por su capacidad predictiva, su estabilidad en el tiempo y su carácter compartido con la familia[18]. Aunque parte de la comunidad académica discute si esa excepcionalidad está sobrevalorada frente a otros datos de salud igualmente sensibles, existe consenso en que los datos genéticos requieren medidas de seguridad reforzadas en su recolección, tratamiento y conservación[18].
En Estados Unidos, la Ley de No Discriminación por Información Genética (GINA) de 2008 prohíbe que empleadores y aseguradoras de salud utilicen información genética para tomar decisiones de contratación, empleo o cobertura[19]. Esa misma ley, sin embargo, presenta límites relevantes, como no no proteger frente a los seguros de vida, de discapacidad ni de cuidados de largo plazo[20]. Un paciente portador de una variante patogénica en *RUNX1*, por ejemplo, podría ver limitado su acceso a un seguro de vida años antes de desarrollar cualquier enfermedad hematológica, precisamente por portar información predictiva sobre un riesgo aún no expresado clínicamente[20].
En Argentina, la Ley 25.326 de Protección de los Datos Personales clasifica a los datos genéticos como datos sensibles cuando permiten identificar a una

persona y revelar información sobre su salud o fisiología con potencial discriminatorio[21]. Esa ley exige un consentimiento expreso para el tratamiento de datos sensibles y establece condiciones técnicas reforzadas de seguridad, confidencialidad y restricción de acceso para su almacenamiento[22]. A diferencia de la legislación estadounidense, la normativa argentina no cuenta todavía con una ley específica que prohíba de manera expresa la discriminación laboral o de seguros basada en información genética, lo que motivó proyectos legislativos para incorporar los datos genéticos como categoría explícitamente protegida dentro de la Ley 25.326[23].

7. Equidad y acceso a la genética clínica

El acceso a los servicios de genética no está distribuido de manera uniforme, ni siquiera dentro de sistemas de salud con cobertura formalmente amplia[24]. Las barreras se despliegan en distintos niveles (individual, del equipo de salud, institucional y del entorno político y económico) y explican por qué las poblaciones históricamente subatendidas presentan tasas más bajas de derivación y de estudio genético[25]. Cerca de 95% de los datos genómicos utilizados en investigación provienen de poblaciones de ascendencia europea, lo que genera un problema de equidad en los datos que limita la utilidad clínica de la genómica para el resto de la población mundial[26]. Esta subrepresentación tiene consecuencias prácticas directas, como la mayor tasa de resultados con VUS ya mencionada[11]. A esto se suman barreras económicas concretas, como el costo de los estudios, la variabilidad de la cobertura de los seguros de salud y la escasez de genetistas y asesores genéticos, que afectan de manera desproporcionada a las poblaciones con menores recursos[24].

8. Estudios prenatales y neonatales

El tamizaje prenatal no invasivo (NIPT, por sus siglas en inglés), basado en el análisis del ADN fetal libre en sangre materna, transformó la pesquisa de anomalías cromosómicas fetales al ofrecer una alternativa segura frente a los procedimientos invasivos[27]. Su expansión progresiva incluyó no solo las trisomías clásicas, sino también anomalías de los cromosomas sexuales y microdeleciones específicas y, más recientemente, anomalías monogénicas, lo que generó preocupación entre especialistas en bioética por la inclusión de condiciones con fenotipos menos graves[27]. Uno de los principales problemas éticos identificados es la falta de comprensión adecuada, tanto de profesionales como de familias, sobre el alcance real y las limitaciones del NIPT como test de tamizaje y no diagnóstico, incluidos los pocos cuadros analizados frente a las 7000 enfermedades poco frecuentes existentes, lo que genera expectativas erróneas cuando el resultado es negativo[28]. La decisión informada sobre si realizar o no el NIPT exige asesoramiento previo sobre los posibles resultados, y ese asesoramiento se vuelve más complejo a medida que los paneles ofrecidos comercialmente se amplían más rápido que la evidencia científica sobre su verdadero valor predictivo[29].

En el terreno neonatal, la Argentina incorpora dentro del Programa Médico Obligatorio la pesquisa de fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito y fibrosis quística en todos los recién nacidos, un ejemplo de tamizaje genético poblacional con intervención terapéutica disponible[30]. En la actualidad, ya se pesquisan de manera rutinaria, con diferencias entre las distintas jurisdicciones del país, hasta siete enfermedades[31]. La discusión actual, sin embargo, ya no es solo si tamizar, sino cuánto ampliar ese tamizaje mediante secuenciación genómica, dado que permitiría detectar un número mucho mayor de condiciones tratables, pero también muchas de ellas sin tratamiento disponible o de aparición tardía en la vida adulta[32]. Esta expansión plantea un dilema específico en América Latina, donde la heterogeneidad genética poblacional complica la interpretación de variantes y donde, una vez detectada una enfermedad poco frecuente mediante tamizaje ampliado, el acceso al tratamiento correspondiente no siempre está garantizado[32]. En hematología pediátrica, este dilema se replica en la discusión sobre estudiar de manera presintomática a hijos de portadores conocidos de alteraciones en *RUNX1*, sopesando el beneficio de la vigilancia temprana frente a la carga de etiquetar genéticamente a un niño sano[7]. La ética de los estudios prenatales y neonatales exige, en definitiva, que la capacidad técnica de detectar no se desacople nunca de la capacidad real del sistema de salud para acompañar, tratar y sostener a la familia después del resultado[28].

Si en las próximas décadas el genoma completo llegara a registrarse de manera rutinaria desde el nacimiento, en parte justificable como forma de tamizaje neonatal ampliado, existe un riesgo que deja de ser

exclusivamente individual para volverse social: una sociedad en la que el perfil genético de cada persona esté disponible desde la cuna podría derivar en formas sutiles de estratificación en el acceso al empleo, a los seguros o incluso en las expectativas familiares y educativas depositadas sobre cada niño, especialmente en países que, como la Argentina, todavía no cuentan con una legislación específica y actualizada contra la discriminación genética[33]. Evitar ese escenario de una futura casta genética exige que la expansión de la secuenciación neonatal avance al mismo ritmo que la legislación de protección de datos genéticos y que la evidencia clínica sobre la utilidad real de cada hallazgo, y no al revés[34].

9. Terapia génica y edición génica

La terapia génica ofrece, por primera vez para varias enfermedades monogénicas graves, la posibilidad de una cura y no solo de un tratamiento crónico[35]. La hematología es parte de ese cambio de paradigma: en diciembre de 2023 la FDA estadounidense aprobó exagamglogene autotemcel, la primera terapia basada en edición génica con CRISPR-Cas9, y junto con lovotibeglogene autotemcel (una terapia génica no basada en CRISPR) están indicadas para la anemia falciforme (en el caso de la edición génica, también para la beta-talasemia dependiente de transfusiones)[35]. El costo de estas terapias (de entre 2,2 y 3,1 millones de dólares, por un único tratamiento) plantea un problema de justicia distributiva que trasciende lo médico, porque la cura existe pero no está al alcance de la mayoría de las personas que la necesitan en el mundo[36].

Distinguir la edición génica somática, restringida a las células del propio paciente y no transmisible a la descendencia, de la edición germinal, que modifica óvulos, espermatozoides o embriones de manera heredable, resulta una bisagra ética central[37]. La comunidad científica reacciona de manera muy diferente ante ambos escenarios: la edición somática se evalúa como cualquier terapia experimental sobre un paciente que puede consentir, mientras que la edición de embriones compromete a una persona futura, e incluso a su propia descendencia, que no pueden dar su consentimiento[38]. En 2018 el anuncio del investigador chino He Jiankui sobre el nacimiento de gemelas cuyo genoma había sido editado con CRISPR antes de la implantación generó una condena prácticamente unánime de la comunidad científica y bioética internacional, por la falta de estudios previos concluyentes sobre la seguridad de la tecnología antes de su uso en humanos y la falta de discusión bioética previa sobre sus implicancias[37]. Las niñas nacidas de esos embriones editados portan hoy una modificación genética heredable cuyos efectos a largo plazo, incluidas las modificaciones genéticas fuera del target, no habían sido caracterizados antes de la implantación[38]. En 2021 la Organización Mundial de la Salud publicó un marco de gobernanza que distingue expresamente distintos escenarios de edición génica humana (desde la edición somática en adultos hasta la edición de células germinales en embriones, óvulos y espermatozoides) y concluyó que sería irresponsable, por el momento, proceder con cualquier aplicación clínica de la edición germinal humana[39]. En 2025, distintas sociedades científicas internacionales reafirmaron el pedido de una moratoria de diez años sobre el uso clínico de la edición génica germinal en humanos, mientras la edición somática continúa su desarrollo clínico y regulatorio[40].

10. Estudios genéticos directos al consumidor

Los kits de estudio genético directo al consumidor, como los ofrecidos por las empresas estadounidenses 23andMe, AncestryDNA o MyHeritage, democratizaron el acceso a información genética, pero lo hicieron por fuera del circuito clínico tradicional y sin asesoramiento genético previo a la toma de la muestra[41]. Esto genera un riesgo específico de interpretación errónea de resultados de riesgo probabilístico, presentados muchas veces sin el acompañamiento profesional necesario para contextualizarlos[41]. En octubre de 2023, 23andMe sufrió una brecha de seguridad mediante la técnica de relleno de credenciales, que comprometió información de aproximadamente 6,9 millones de usuarios, incluyendo datos genealógicos y de localización geográfica[41]. Tras declararse en quiebra en marzo de 2025, la compañía vendió los datos genéticos de más de 15 millones de personas a una nueva entidad creada por su propia fundadora, un episodio que expuso lo limitadas que resultan las protecciones legales vigentes frente a la venta y transferencia comercial de bases de datos genéticas[42].

Otro riesgo poco visible de este modelo es que la privacidad genética de una persona depende también de las decisiones de sus familiares: cuando un

pariente sube su perfil genético a una base de datos abierta, la información sobre el resto de la familia queda parcialmente expuesta, como quedó de manifiesto en 2018 cuando las fuerzas de seguridad de California identificaron a un sospechoso de una serie de crímenes sin resolver mediante la búsqueda de parientes genéticos en una base de datos de genealogía de acceso público[43].

11. Estudios presintomáticos en enfermedades incurables

La enfermedad de Huntington constituye el ejemplo paradigmático de un test predictivo disponible para una enfermedad neurodegenerativa de curso progresivo, incurable y finalmente fatal[44]. El impacto psicológico de conocer el resultado no depende únicamente de si este es positivo o negativo, sino de características individuales previas a la prueba, como los antecedentes psiquiátricos y la motivación con la que la persona decidió testearse[44]. Por ese motivo, los protocolos internacionales de testeo presintomático recomiendan un asesoramiento previo extenso, una evaluación psicológica formal y un seguimiento posterior sostenido en el tiempo, independientemente del resultado obtenido[45]. En este contexto cobra especial relevancia el llamado "derecho a no saber"; toda persona en riesgo de una enfermedad presintomática sin tratamiento curativo debe poder decidir libremente no realizarse el estudio, sin presión familiar, médica, laboral o social[45]. En hematología aparece un dilema análogo, aunque de pronóstico distinto, frente a predisposiciones germinales que hoy carecen de una intervención preventiva curativa: decidir testearse implica convivir de manera anticipada con un riesgo conocido pero, por el momento, no modificable, lo que exige el mismo cuidado en el asesoramiento pre y post-test que se aplica históricamente a la enfermedad de Huntington[45].

12. El estudio genético en menores de edad

Sucesivas guías conjuntas de sociedades de genética humana desaconsejan de manera consistente el testeo predictivo de condiciones de aparición en la adultez en personas menores de edad, salvo que exista una intervención médica disponible en la infancia capaz de modificar el curso de la enfermedad[46,47]. El fundamento central de esta postura es preservar lo que la bioética denomina el futuro abierto del niño: su derecho a decidir por sí mismo, una vez adulto y con autonomía, si desea o no conocer su propio riesgo genético[48].

Conclusión

Este artículo busca revelar la tensión que atraviesa toda la medicina genómica: la misma tecnología que permite anticipar riesgos y adaptar tratamientos genera también incertidumbre, ansiedad y vulnerabilidad frente a terceros. El caso de *RUNX1* (germinal en un síndrome hereditario, somático en la leucemia esporádica) sintetiza por qué el especialista no puede limitarse a interpretar un informe de laboratorio, sino que debe sostener el proceso completo: la elección del estudio, el consentimiento anticipado sobre hallazgos incidentales y VUS, la comunicación de resultados inciertos, el resguardo de la privacidad y el acompañamiento frente a la angustia de la espera. La responsabilidad profesional no consiste en dominar todas las dimensiones de la medicina genómica, sino en asegurar que cada una de ellas sea abordada por el profesional adecuado. Cuando ello no sea posible, el trabajo conjunto con un médico genetista deja de ser una opción para convertirse en un estándar de buena práctica.

Argentina cuenta con un marco normativo de base que protege el consentimiento informado y clasifica a los datos genéticos como sensibles, pero todavía carece de una legislación específica y actualizada frente a la discriminación genética en el empleo y los seguros, y de mecanismos sistemáticos que garanticen el acceso equitativo a estudios genéticos en cascada para familias con predisposiciones hereditarias. Cerrar esa brecha regulatoria, junto con la inversión en diversidad de los datos genómicos de referencia, resulta indispensable para que la promesa de la medicina genómica no profundice las desigualdades existentes en el acceso a la salud. Los nuevos frentes descriptos (la terapia génica y su costo, los estudios directos al consumidor y sus fugas de datos, los testeos presintomáticos sin cura disponible, el testeo en menores y la eventual secuenciación del genoma al nacer) no son temas aparte, sino la misma tensión de fondo llevada a escenarios cada vez más cercanos en el tiempo. La bioética de la genética, en definitiva, no es un capítulo aparte de la práctica clínica: es la condición de posibilidad para que la información genética beneficie a los pacientes sin exponerlos a nuevas formas de estigma, discriminación futura o exclusión social.

Declaración de conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Ultragenyx, PTC y Medison en concepto de conferencias y por parte de AstraZeneca por asesorías / consultorías.

Bibliografía

1. Yu K, Deuitch N, Merguerian M, et al. Genomic landscape of patients with germline RUNX1 variants and familial platelet disorder with myeloid malignancy. Blood Adv. 2024 Jan 23;8(2):497–511.
2. Deuitch N, Broadbridge E, Cunningham L, Liu P. RUNX1 Familial Platelet Disorder with Associated Myeloid Malignancies. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568319/
3. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. RUNX1-Familial Platelet Disorder (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK598339/
4. Deuitch NT, Kajdic A, Bresciani E, et al. Germline copy number variants in RUNX1: An updated case report and a decade-old red herring. BJC Rep. 2025 Mar 27;3:18.
5. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2023 Aug;25(8):100866.
6. Easing Concerns About Returning Genetic Test Results - NCI [cgvBlogPost] [Internet]. 2018 [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/breast-cancer-returning-genetic-testing-results
7. Tang C, Rabbolini DJ, Morel-Kopp M, et al. The clinical heterogeneity of RUNX1 associated familial platelet disorder with predisposition to myeloid malignancy – A case series and review of the literature. Res Pract Thromb Haemost. 2019 Dec 13;4(1):106–10.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, 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 May;17(5):405–24.
9. Doheny S. Recontacting in medical genetics: the implications of a broadening knowledge base. Hum Genet. 2022 May 1;141(5):1045–51.
10. Fridman AL, Raz A, Timmermans S, Shkedi-Rafid S. Fragmented responsibility: views of Israeli HCPs regarding patient recontact following variant reclassification. J Community Genet. 2022 Feb 1;13(1):13–8.
11. Pleasant V, Boggan J, Richards B, et al. Reclassification of variants of uncertain significance by race, ethnicity, and ancestry for patients at risk for breast cancer. Front Oncol. 2025 Feb 18;15:1455509.
12. Makhnoon S, Davidson E, Shirts B, Arun B, Shete S. Practices and Views of US Oncologists and Genetic Counselors Regarding Patient Recontact After Variant Reclassification: Results of a Nationwide Survey. JCO Precis Oncol. 2023 Jun;(7):e2300079.
13. Bartley N, Napier CE, Butt Z, et al. Cancer Patient Experience of Uncertainty While Waiting for Genome Sequencing Results. Front Psychol. 2021 Apr 22;12:647502.
14. Kolemen AB, Akyuz E, Toprak A, Deveci E, Yesil G. Evaluation of the parents' anxiety levels before and after the diagnosis of their child with a rare genetic disease: the necessity of psychological support. Orphanet J Rare Dis. 2021 Sep 28;16(1):402.
15. Marteau TM, Croyle RT. Psychological responses to genetic testing. BMJ. 1998 Feb 28;316(7132):693–6.
16. y 26.529. Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud [Internet]. Buenos Aires: Boletín Oficial de la República Argentina; 2009. Disponible en: http://www.legisalud.gov.ar/pdf/ley26529_ta.pdf. Consultado en julio de 2026.
17. Protections (OHRP) O for HR. Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA): OHRP Guidance (2009) [Internet]. 2010 [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/guidance/guidance-on-genetic-information-nondiscrimination-act/index.html
18. Public Attitudes for Genomic Policy Brief: genetic exceptionalism [Internet]. [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://www.ga4gh.org/news_item/public-attitudes-for-genomic-policy-brief-genetic-exceptionalism/}
19. Genetic Discrimination [Internet]. [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Genetic-Discrimination

20. LII / Legal Information Institute [Internet]. [citado 2026 Jul 29]. Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA). Disponible en: https://www.law.cornell.edu/wex/genetic_information_nondiscrimination_act_(gina)

21. Argentina.gob.ar [Internet]. 2019 [citado 2026 Jul 29]. Datos personales. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/datos-personales

22. Protección de los datos [Internet]. [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/60000-64999/64790/texact.htm

23. Argentina Proyecto de Ley Datos Biométricos, Sensibles y Relativos a la Orientación Sexual (modificación al art. 2 de la ley 25.326) - 2018. CELE [Internet]. 2018 Jan 28 [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://observatoriolegislativocele.com/argentina-proyecto-de-ley-datos-biometricos-sensibles-y-relativos-a-la-orientacion-sexual-modificacion-al-art-2-de-la-ley-25-326-2018/

24. Neuhaus C. Unequal Access to Genetic Testing and Follow-up Care [Internet]. 2024. [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://elsihub.org/collection/unequal-access-genetic-testing-and-follow-care

25. Wagner IM, Xuan Z, Lu H, Wang C. Racial Disparities in Accessing Care along the Continuum of Cancer Genetic Service Delivery. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2024 Jan 9;33(1):55–62.

26. Corpas M, Pius M, Poburennaya M, et al. Bridging genomics' greatest challenge: The diversity gap. Cell Genom. 2024 Dec 17;5(1):100724.

27. Benn P, Chapman AR. Ethical and practical challenges in providing noninvasive prenatal testing for chromosome abnormalities: an update. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Apr;28(2):119–24.

28. Liehr T. Challenges and Ethical Issues Related to Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT). OBM Genetics. 2026 Mar;10(1):1–19.

29. Vanstone M, King C, de Vrijer B, Nisker J. Non-invasive prenatal testing: ethics and policy considerations. J Obstet Gynaecol Can. 2014 Jun;36(6):515–26.

30. Argentina.gob.ar [Internet]. 2019 [citado 2026 Jul 29]. Programa Médico Obligatorio. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/programa-medico-obligatorio

31. Pesquisa Neonatal de FEI – FEI [Internet]. [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://fei.org.ar/pesquisa-neonatal-de-fei/

32. Cabello JF, Novoa F, Huff HV, Colombo M. Expanded Newborn Screening and Genomic Sequencing in Latin America and the Resulting Social Justice and Ethical Considerations. Int J Neonatal Screen. 2021 Jan 21;7(1):6.

33. Woerner AC, Gallagher RC, Vockley J, Adhikari AN. The Use of Whole Genome and Exome Sequencing for Newborn Screening: Challenges and Opportunities for Population Health. Front Pediatr. 2021 Jul 19;9.

34. Friedman JM, Cornel MC, Goldenberg AJ, Lister KJ, Sénécal K, Vears DF, et al. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations. BMC Med Genomics. 2017 Feb 21;10(1):9.

35. FDA approves first gene-editing treatment for human illness. NPR [Internet]. 2023 Dec 8 [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://www.npr.org/sections/health-shots/2023/12/08/1217123089/fda-approves-first-gene-editing-treatments-for-human-illness

36. Rueda J, de Miguel Beriain Í, Montoliu L. Affordable Pricing of CRISPR Treatments is a Pressing Ethical Imperative. The CRISPR Journal. 2024 Oct 1;7(5):220–6.

37. Wiley L, Cheek M, LaFar E, Ma X, Sekowski J, Tanguturi N, et al. The Ethics of Human Embryo Editing via CRISPR-Cas9 Technology: A Systematic Review of Ethical Arguments, Reasons, and Concerns. HEC Forum. 2025 Jun 1;37(2):267–303.

38. Sadeghi MR. Technical Problems and Ethical Concerns Regarding Gene Editing in Human Germlines and Embryos. J Reprod Infertil. 2023;24(3):145–6.

39. Human genome editing: a framework for governance [Internet]. [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240030060

40. Molteni M. Scientific societies call for a moratorium on using CRISPR to create genetically modified children. STAT [Internet]. 2025 May 13 [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://www.statnews.com/2025/05/13/scientific-societies-call-for-ten-year-moratorium-on-germline-gene-editing-crispr/

41. Navigating the fallout: 23andMe's data breach and the ethics of consumer genetic testing. Hospital News [Internet]. 2024 Mar 26 [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://www.hospitalnews.com/navigating-the-fallout-23andmes-data-breach-and-the-ethics-of-consumer-genetic-testing/

42. 42. The precarious future of consumer genetic privacy | Science [Internet]. [citado 2026 Jul 29]. Disponible en: https://www.science.org/doi/10.1126/science.adz7229

43. Guerrini CJ, Robinson JO, Petersen D, McGuire AL. Should police have access to genetic genealogy databases? Capturing the Golden State Killer and other criminals using a controversial new forensic technique. PLOS Biology. 2018 Oct 2;16(10):e2006906.

44. Crozier S, Robertson N, Dale M. The psychological impact of predictive genetic testing for Huntington's disease: a systematic review of the literature. J Genet Couns. 2015 Feb;24(1):29–39.

45. Coustasse A, Pekar A, Sikula A, Lurie S. Ethical considerations of genetic presymptomatic testing for Huntington's disease. J Hosp Mark Public Relations. 2009;19(2):129–41.

46. Hercher L. Discouraging Elective Genetic Testing of Minors: A Norm under Siege in a New Era of Genomic Medicine. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020 Jan 5;10(5):a036657.

47. Committee on Bioethics, Committee on Genetics, the American College Of Medical Genetics and, Genomics, Social, Ethical, And Legal Issues Committee, et al. Ethical and Policy Issues in Genetic Testing and Screening of Children. Pediatrics. 2013 Mar 1;131(3):620–2.

48. Fenwick A, Plantinga M, Dheensa S, Lucassen A. Predictive Genetic Testing of Children for Adult-Onset Conditions: Negotiating Requests with Parents. J Genet Couns. 2017;26(2):244–50.

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

Inteligencia artificial generativa en el Hospital Italiano de Buenos Aires: pilares para su desarrollo y oportunidades en hematología

Generative artificial intelligence at Hospital Italiano de Buenos Aires: pillars for its development and opportunities in hematology.

Daniel Roberto Luna, Eliana Ludmila Frutos, Luciana Rubin, José Manuel Castaño, Agustin Segalini, Pierina Torrens, Francisco Ernesto Marín, Pablo Kloster, Fernando Andrés Campos, Carlos Martin Otero, Sonia Elizabeth Benítez.

Departamento de Informática en Salud, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina.

daniel.luna@hospitalitaliano.org.ar

SIMPOSIO: DE LA BIOÉTICA A LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL. REFLEXIONES MÁS ALLÁ DE LA CASCADA

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
184-190, 2026

Palabras claves: inteligencia artificial; grandes modelos de lenguaje; hematología.

Keywords: artificial intelligence; large language models; hematology.

Resumen

La incorporación de inteligencia artificial generativa en la práctica clínica requiere más que la disponibilidad de grandes modelos de lenguaje. Su desarrollo e implementación dependen de capacidades institucionales relacionadas con la infraestructura de datos, la integración con los sistemas asistenciales, el procesamiento de información clínica, la conformación de equipos interdisciplinarios y la evaluación de las soluciones en contextos reales. Este trabajo describe la experiencia del Departamento de Informática en Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires y analiza los principales pilares que hicieron posible el desarrollo de aplicaciones de inteligencia artificial generativa. Entre ellos se incluyen la construcción de una historia clínica electrónica integrada y un repositorio longitudinal de datos, el desarrollo de infraestructura terminológica y herramientas de procesamiento de lenguaje clínico, la continuidad de equipos técnicos y asistenciales y la implementación de una metodología institucional de validación clínica, integración y monitoreo. Sobre estas capacidades se desarrolló la línea TANA, que reúne aplicaciones destinadas a asistir a profesionales, pacientes y otros usuarios en tareas de consulta de información clínica, elaboración de documentación, auditoría, investigación, educación y gestión de turnos. Estas soluciones se encuentran en diferentes niveles de desarrollo, validación e implementación. También se revisan aplicaciones potenciales de los grandes modelos de lenguaje en hematología, incluidas la integración de información clínica, molecular y terapéutica, el apoyo a la evaluación de casos y su utilización en hemostasia y trombosis. La evidencia disponible muestra resultados promisorios, aunque todavía limitados a tareas y contextos específicos. La experiencia institucional analizada muestra que la implementación de inteligencia artificial generativa

debe considerar la solución completa y no únicamente el modelo utilizado. Su incorporación segura y sostenible requiere casos de uso delimitados, validación local, supervisión profesional, evaluación continua y mecanismos de gobernanza.

1. Introducción

La inteligencia artificial (IA) generativa y, en particular, los grandes modelos de lenguaje han adquirido una rápida relevancia en el ámbito sanitario. Su capacidad para generar, resumir, clasificar y recuperar información mediante interacciones en lenguaje natural ha impulsado la exploración de estas tecnologías en tareas asistenciales, administrativas, educativas y de investigación[1].

En este contexto, numerosas instituciones buscan incorporar herramientas como ChatGPT, Gemini y otras aplicaciones basadas en grandes modelos de lenguaje. Sin embargo, acceder a un modelo no equivale a contar con una solución que pueda implementarse en la práctica clínica. Para que esta tecnología aporte valor es necesario disponer de datos clínicos de calidad, sistemas interoperables, mecanismos de privacidad y seguridad, equipos capacitados, metodologías de evaluación y conocimiento de los flujos de trabajo[2-3]. Por lo tanto, su implementación no depende solamente de seleccionar un modelo, sino de contar con las condiciones necesarias para integrarlo de manera segura y sostenible.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), estas condiciones son el resultado de una trayectoria de más de dos décadas. A fines de la década de 1990, la institución tomó la decisión estratégica de desarrollar una infraestructura digital propia. Sobre esta base, el Departamento de Informática en Salud (DIS) incorporó sistemas de soporte para la toma de decisiones, procesamiento de lenguaje natural, tecnologías de voz, aprendizaje profundo aplicado a imágenes médicas y, posteriormente, IA generativa. Este recorrido y la evolución de las tecnologías de IA utilizadas en el hospital fueron descriptos previamente en una revisión institucional[4].

En el presente trabajo, la experiencia del DIS se analiza desde una perspectiva diferente, centrada en los pilares que hicieron posible el desarrollo y la implementación de soluciones de IA generativa en la práctica clínica. Asimismo, se presentan sus aplicaciones actuales y algunas oportunidades potenciales de uso en hematología, hemostasia y trombosis.

2. Pilares para el desarrollo y la implementación de inteligencia artificial generativa en la práctica clínica

A partir de la experiencia del DIS, se identifican distintos pilares que permitieron desarrollar, evaluar e integrar soluciones de IA generativa dentro de los sistemas y procesos asistenciales.

2.1. Infraestructura de datos e integración con los sistemas clínicos

La implementación de IA generativa en la práctica clínica requiere disponer de información digitalizada, longitudinal e integrada con los sistemas asistenciales. En 1997, el HIBA comenzó a desarrollar un sistema de información en salud propio e integral, denominado ITÁLICA[5-6]. Esta plataforma permitió integrar sistemas clínicos y administrativos que hasta ese momento funcionaban de manera aislada. Uno de sus componentes centrales fue el Repositorio de Datos Clínicos, diseñado para almacenar información longitudinal de los pacientes atendidos en la red institucional.

La incorporación de estándares de interoperabilidad permitió que estos datos pudieran ser utilizados por diferentes sistemas dentro de los procesos asistenciales. Sobre esta infraestructura se desarrollaron herramientas integradas a la historia clínica electrónica (HCE), entre ellas alertas farmacológicas, módulos de reconciliación de medicación y sistemas de soporte para la profilaxis del tromboembolismo venoso[7-9].

Otro componente relevante fue el desarrollo de una infraestructura terminológica, centrada en un servidor que permite representar y codificar conceptos clínicos mediante SNOMED CT[10]. Esto facilitó la integración de información proveniente de distintas fuentes y el procesamiento del lenguaje utilizado en la documentación clínica.

En conjunto, la disponibilidad de datos longitudinales, la interoperabilidad y la representación estandarizada de conceptos clínicos permitieron incorporar posteriormente modelos capaces de recuperar, combinar y sintetizar información de la historia clínica. De esta manera, los modelos de lenguaje pueden integrarse a fuentes institucionales y mecanismos de acceso definidos, en lugar de funcionar de forma aislada o depender exclusivamente del conocimiento adquirido durante su entrenamiento.

2.2. Experiencia en procesamiento e interpretación de información clínica

La experiencia desarrollada para procesar e interpretar información clínica no estructurada fue otro pilar relevante. Una parte importante de la información disponible en la HCE se encuentra en textos narrativos escritos por los profesionales. Estos textos permiten representar información compleja, pero también presentan abreviaturas, ambigüedades, variabilidad terminológica y diferencias entre especialidades.

La infraestructura terminológica descripta previamente facilitó la normalización de conceptos y el procesamiento de información proveniente de distintas fuentes clínicas. A su vez, la incorporación de lingüistas computacionales amplió las capacidades del equipo para trabajar con lenguaje clínico.

A partir de esta experiencia se desarrollaron proyectos de procesamiento de lenguaje natural orientados a reconocer enfermedades, medicamentos y procedimientos, identificar relaciones entre conceptos y transformar información narrativa en datos utilizables para investigación, gestión y soporte a la toma de decisiones. Entre ellos se encuentra ARGOT, un proyecto orientado al reconocimiento de entidades clínicas y de sus relaciones en textos no estructurados. También se evaluaron herramientas para identificar cohortes a partir de la HCE, como un sistema desarrollado para detectar pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración[11].

En paralelo, se desarrollaron tecnologías de reconocimiento automático de voz para facilitar la documentación clínica en Clínica Médica, Pediatría y Cirugía. El sistema mostró una exactitud de palabra del 94,1% y una tasa de error del 5,9%. Una proporción de estos errores estuvo relacionada con expresiones numéricas, un aspecto especialmente relevante en el contexto clínico[12].

Estas experiencias permitieron comprender que las métricas globales no son suficientes para determinar la utilidad de una herramienta. Un sistema puede presentar un buen desempeño general y, al mismo tiempo, cometer errores relevantes en determinados tipos de información o contextos asistenciales.

Antes de incorporar grandes modelos de lenguaje, el DIS ya contaba con experiencia en procesamiento de textos clínicos, normalización terminológica, recuperación de información y evaluación de errores. Este conocimiento permitió abordar la IA generativa reconociendo tanto sus posibilidades como las particularidades y limitaciones del lenguaje clínico.

2.3. Equipos interdisciplinarios y continuidad del trabajo

El desarrollo y la implementación de IA en la práctica clínica requieren equipos capaces de integrar conocimientos técnicos, clínicos y organizacionales. Ninguna de estas perspectivas por separado resulta suficiente para transformar una tecnología en una herramienta que pueda incorporarse a los procesos asistenciales.

A lo largo de los años, el DIS conformó equipos integrados por médicos especialistas en informática en salud, profesionales clínicos de distintas disciplinas, bioingenieros, analistas de datos, desarrolladores de software, lingüistas computacionales y especialistas en experiencia de usuario. Esta diversidad permitió abordar los proyectos desde la identificación del problema hasta su desarrollo, evaluación e integración con los sistemas institucionales.

La participación de los profesionales asistenciales fue relevante para comprender las necesidades clínicas, definir los resultados esperados y evaluar el valor de las herramientas dentro del flujo de trabajo. A su vez, los perfiles técnicos permitieron traducir estas necesidades en requerimientos de datos, modelos, arquitecturas e interfaces integradas a la HCE.

En 2018, la creación del Programa de IA del Hospital Italiano de Buenos Aires (PIASHIBA) permitió formalizar esta forma de trabajo, reunir iniciativas que hasta entonces podían desarrollarse de manera más aislada y establecer criterios comunes para su priorización, desarrollo y evaluación[4].

El conocimiento necesario para desarrollar IA en salud no se limita al funcionamiento de los modelos. También requiere comprender la estructura de los datos, las características de los sistemas institucionales, las necesidades de los servicios y los aprendizajes obtenidos en proyectos previos. La construcción y conservación de este conocimiento demandaron tiempo, formación de recursos humanos y continuidad presupuestaria y organizacional.

De esta manera, la incorporación de IA generativa no dependió exclusivamente de especialistas en una tecnología reciente, sino de equipos que ya contaban con experiencia en identificar necesidades, trabajar con datos institucionales, desarrollar soluciones e integrarlas a los procesos asistenciales.

2.4. Validación clínica e integración en la práctica

Otro pilar central fue el desarrollo de una metodología para evaluar las soluciones de IA antes de incorporarlas a la práctica clínica. La experiencia mostró que un modelo puede alcanzar buenas métricas en el laboratorio y, sin embargo, no ser seguro, útil o adecuado para su implementación en un contexto asistencial real.

PIASHIBA estableció una metodología que contempla el análisis de factibilidad, el desarrollo y la evaluación técnica, la validación clínica, la integración con los sistemas institucionales, la evaluación en el flujo de trabajo y el monitoreo posterior. En cada instancia se incorporaron puntos de decisión para determinar si el proyecto podía avanzar, requería modificaciones o debía regresar a una fase previa[4].

La validación clínica permitió analizar el desempeño de los modelos utilizando datos de la población local y referencias definidas por especialistas. Además de las métricas globales, se consideraron los tipos de errores, sus posibles consecuencias clínicas y la capacidad del sistema para generalizar más allá del conjunto de datos utilizado durante su desarrollo.

Entre los proyectos evaluados mediante este enfoque se encuentran Artemisia, destinado a la clasificación automática de la densidad mamaria[13]; T-Rx, un sistema de triage de radiografías de tórax para la detección de neumotórax, opacidades pulmonares, derrame pleural, fracturas costales y cardiomegalia[14]; Valquiria, para el reconocimiento de lesiones cutáneas[15]; y otros desarrollos aplicados a edad ósea, parámetros espinales[16] y retinopatía diabética[17].

La experiencia de Valquiria mostró especialmente la importancia de esta metodología. Aunque el modelo había presentado resultados satisfactorios durante su desarrollo, su desempeño disminuyó al evaluarlo con imágenes de la población institucional. En lugar de avanzar hacia la implementación, el proyecto regresó al laboratorio, fue rediseñado mediante un modelo de ensamble y evaluado nuevamente hasta alcanzar resultados acordes para continuar su desarrollo[15].

Estos aprendizajes son aplicables a la IA generativa. En estos sistemas no alcanza con evaluar si una respuesta parece adecuada o si el modelo obtiene buenos resultados en pruebas generales. Es necesario analizar omisiones, alucinaciones, información incorrecta, consistencia, relevancia clínica, trazabilidad y comportamiento ante distintos tipos de casos.

Además, el desempeño puede modificarse cuando cambia el modelo, el prompt, la fuente de información o la arquitectura del sistema. Por este motivo, la evaluación debe acompañar todo el ciclo de vida de la herramienta e incluir pruebas técnicas, revisión clínica experta y análisis de su funcionamiento en la práctica real.

2.5 Aplicaciones actuales de inteligencia artificial generativa en el HIBA

A partir de los pilares descriptos, el DIS desarrolló distintas aplicaciones de IAl generativa agrupadas bajo la línea TANA. Estas soluciones utilizan grandes modelos de lenguaje para asistir a profesionales, pacientes y otros usuarios en tareas de recuperación, síntesis y generación de información. Cada aplicación responde a una necesidad diferente y se encuentra en distintas instancias de desarrollo, validación o implementación.

TANA Copiloto es un asistente integrado a la HCE e implementado en la práctica asistencial desde hace aproximadamente un año. Basado en Claude Sonnet, permite a los profesionales consultar mediante lenguaje natural la información disponible en la historia clínica del paciente. Su objetivo es facilitar la búsqueda y síntesis de información y reducir el tiempo destinado a navegar entre documentos y módulos del sistema. El diseño inicial de la herramienta y su evaluación piloto en el flujo asistencial fueron descriptos previamente[18-19].

TANA Pacientes es un asistente conversacional implementado en el Portal de Pacientes del HIBA. Permite buscar información institucional previamente validada por profesionales de la salud y disponible en los contenidos web del hospital. Además, incorpora funcionalidades para la gestión de turnos y extiende el uso de la línea TANA más allá de los profesionales asistenciales.

Entre las aplicaciones actualmente en validación se encuentra TANA Epicrisis, que genera un borrador de la epicrisis de internación a partir de la información del episodio de internación. El profesional puede revisarlo, editarlo y utilizarlo como base al momento del alta. Su objetivo es agilizar la elaboración de la documentación y contribuir a reducir las demoras asociadas al egreso.

TANA Resumen PROA genera un resumen infectológico para asistir a los profesionales responsables

de auditar la prescripción de antimicrobianos dentro del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos. La herramienta organiza antecedentes, tratamientos, resultados y evolución clínica relevantes para la revisión del caso.

Otras líneas en desarrollo incluyen TANA Reportes, para la generación de borradores de informes de estudios complementarios; TANA Auditores, orientado a asistir en la evaluación de casos que requieren revisión; TANA Investigación, para apoyar la identificación de cohortes y la aplicación de criterios de selección; y TANA Educación, un asistente conversacional que brinda información sobre las carreras y propuestas académicas de la Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires.

En conjunto, estas aplicaciones muestran que la IA generativa puede utilizarse para facilitar el acceso a información clínica, asistir en la elaboración de documentación, apoyar procesos de auditoría e investigación y mejorar la interacción con pacientes. La diversidad de casos de uso también implica que cada solución requiere una estrategia de evaluación y supervisión acorde con su finalidad, sus usuarios y sus riesgos.

3. Potencial de aplicación en Hematología

La IA generativa podría aportar valor en hematología mediante el análisis de información clínica compleja y distribuida en múltiples documentos. Una revisión específica de la disciplina identificó aplicaciones potenciales en diagnóstico, educación y apoyo a la práctica, aunque también encontró variabilidad en el desempeño y limitaciones en la confiabilidad de las respuestas[20].

Algunos estudios ya evaluaron aplicaciones concretas. En neoplasias hematológicas, un agente basado en grandes modelos de lenguaje integró información clínica, molecular y terapéutica para estructurar los casos y brindar apoyo trazable a la evaluación especializada. Si bien los resultados fueron prometedores, todavía se requieren estudios prospectivos que demuestren su utilidad en los procesos asistenciales y en los resultados clínicos[21].

En hemostasia y trombosis, un estudio comparó las respuestas de distintos modelos con las de especialistas en consultas sobre educación de pacientes y toma de decisiones en tromboembolismo venoso. Los resultados mostraron que algunos modelos alcanzaron un desempeño similar al de los expertos en determinadas tareas, aunque se observaron diferencias según el modelo y el tipo de pregunta[22].

En conjunto, estos resultados muestran un potencial creciente, pero todavía basado principalmente en evaluaciones acotadas y tareas específicas. La incorporación de estas herramientas en hematología debería realizarse a partir de problemas concretos, con participación de especialistas, validación local y supervisión profesional.

4. Discusión y conclusiones

La incorporación de IA generativa en la práctica clínica debe comprenderse en el marco de los procesos previos de transformación digital de las instituciones de salud. La disponibilidad de grandes modelos de lenguaje facilitó el desarrollo de prototipos, pero no reemplazó la necesidad de contar con información clínica accesible, integración con los sistemas asistenciales, conocimiento de los flujos de trabajo y equipos capaces de desarrollar, evaluar y sostener las soluciones.

Esta diferencia entre experimentar con un modelo e implementar una herramienta resulta relevante frente al estado actual de la evidencia. A pesar del rápido crecimiento de las publicaciones sobre grandes modelos de lenguaje en salud, todavía son escasos los estudios realizados en flujos clínicos reales, y persisten limitaciones relacionadas con la generalización y el monitoreo posterior a la implementación[23]. Por lo tanto, los resultados obtenidos en pruebas retrospectivas o entornos controlados no permiten anticipar por sí solos el funcionamiento de una aplicación durante su uso habitual.

La experiencia presentada también muestra que la unidad de evaluación no debería ser únicamente el modelo, sino la solución completa. El desempeño depende de las fuentes de información, los mecanismos de recuperación, las instrucciones, la interfaz y su integración con el proceso asistencial. Además de la correctitud general, cada aplicación requiere analizar los tipos de errores, sus posibles consecuencias y la carga de revisión que se transfiere al usuario. Los criterios de evaluación deben definirse, por lo tanto, según la finalidad y el riesgo de cada caso de uso.

La continuidad de los equipos y la gobernanza son necesarias para sostener estas herramientas después de su desarrollo inicial. Los cambios en los modelos, las fuentes de datos o la arquitectura pueden modificar el desempeño y exigir nuevas evaluaciones. A

su vez, la gobernanza debe traducirse en decisiones concretas sobre quién autoriza cada aplicación, qué evidencia se requiere, cómo se monitorean los resultados y en qué situaciones una herramienta debe modificarse o retirarse. La literatura muestra que muchos marcos de gobernanza todavía no incorporan mecanismos operativos de supervisión a lo largo de todo el ciclo de vida[24].

Los pilares descriptos no deben interpretarse como una secuencia obligatoria ni como una garantía de éxito. El HIBA cuenta con una HCE desarrollada internamente, infraestructura propia y un DIS consolidado, condiciones que limitan la transferencia directa de esta experiencia. Sin embargo, otras instituciones pueden utilizar este enfoque para identificar qué capacidades poseen, cuáles deben fortalecer y cuáles pueden obtener mediante colaboración externa. Del mismo modo, su aplicación en hematología debería comenzar por problemas delimitados, con resultados esperados, errores clínicamente relevantes y mecanismos de supervisión definidos.

Este trabajo se basa en una revisión reflexiva de la experiencia de una única institución y no permite estimar el efecto individual de cada pilar ni el impacto clínico conjunto de las aplicaciones descriptas. Estas se encuentran, además, en diferentes niveles de desarrollo, validación e implementación.

En conclusión, la incorporación de IA generativa en la práctica clínica requiere más que seleccionar un modelo de IA. Implica construir soluciones delimitadas, integradas a los sistemas institucionales y evaluadas de acuerdo con su finalidad, sus usuarios y sus riesgos. El principal desafío consiste en sostener este proceso mediante capacidades institucionales, evaluación continua y mecanismos de gobernanza.

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

Bibliografía

1. Zhou J, Li H, Chen S, et al. Large language models in biomedicine and healthcare. *npj Artificial Intelligence.* 2025;1:44.
2. Dennstädt F, Hastings J, Putora PM, et al. Implementing large language models in healthcare while balancing control, collaboration, costs and security. *npj Digital Medicine*. 2025;8:143.
3. World Health Organization. *Ethics and governance of artificial intelligence for health: guidance on large multi-modal models*. Geneva: World Health Organization; 2025.
4. Luna DR, et al. Evolution of artificial intelligence at Hospital Italiano de Buenos Aires: a retrospective review of experience and lessons learned. *International Journal of Medical Informatics.* 2026;214:106403. doi:10.1016/j.ijmedinf.2026.106403.
5. Benítez S, González Bernaldo de Quirós F, Luna D, Otero C, Plazzotta F, Baum A. *Incorporación de tecnologías de la información y de las comunicaciones en el Hospital Italiano de Buenos Aires.* Santiago de Chile: Comisión Económica para América Latina y el Caribe; 2012.
6. Plazzotta F, Luna D, González Bernaldo de Quirós F. Health information systems: integrating clinical data in different scenarios and users. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32(2):343-351.
7. Zapico V, Rubin L, Díaz S, et al. Decision support tools for drugs prescription process in a hospital in Argentina. *Stud Health Technol Inform*. 2019;264:903-907.
8. Rizzato Lede DA, Benítez SE, Mayan JC, et al. Patient safety at transitions of care: use of a compulsory electronic reconciliation tool in an academic hospital. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216:232-236.
9. Murga C, Rizzato Lede D, Frangella MJ, Luna D, González Bernaldo de Quirós F. Desarrollo e implementación de un sistema de soporte para tromboprofilaxis. En: XV Congresso Brasileiro de Informática em Saúde; 2016 nov 27-30; Goiânia, Brasil. p. 747-752.
10. López Osornio A, Gambarte M, Otero C, et al. Desarrollo de un servidor de terminología clínico. En: 8.º Simposio de Informática en Salud, 34 Jornadas Argentinas de Informática; 2005.
11. Cayol F, Cerini M, Castro J, et al. Validation of a natural language processing system to identify metastatic castration-sensitive prostate cancer patients in a large cohort of patients. *Stud Health Technol Inform*. 2025;329:123-127. doi:10.3233/SHTI250814.
12. Renato A, Berinsky H, Daus M, et al. Design and evaluation of an automatic speech recognition model for clinical notes in Spanish in a mobile online environment. *Stud Health Technol Inform.* 2019;264:1761-1762. doi:10.3233/SHTI190635.

13. Tajerian MN, Pesce K, Frangella J, et al. Artemisia: validation of a deep learning model for automatic breast density categorization. *Journal of Medical Artificial Intelligence*. 2021;4. doi:10.21037/jmai-20-43.

14. Mosquera C, Díaz FN, Binder F, et al. Chest X-ray automated triage: a semiologic approach designed for clinical implementation, exploiting different types of labels through a combination of four deep learning architectures. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;206:106130. doi:10.1016/j.cmpb.2021.106130.

15. Ricci Lara MA, Frutos EL, Rodríguez Kowalczuk MV, et al. External validation of an artificial intelligence ensemble for skin cancer detection: enhancing diagnostic performance on dermoscopic images. *J Invest Dermatol*. 2025;145:2885-2888.e2. doi:10.1016/j.jid.2025.04.021.

16. Landriel F, Franchi BC, Mosquera C, et al. Artificial intelligence assistance for the measurement of full alignment parameters in whole-spine lateral radiographs. *World Neurosurg*. 2024;187. doi:10.1016/j.wneu.2024.04.091.

17. Basso TO, Lagarrigue AR, Lara AR, et al. Artificial intelligence pipeline for diabetic retinopathy screening: validation in a local Argentinian population. *Invest Ophthalmol* Vis Sci. 2025;66:3845.

18. Marin F, Castaño J, Segalini A, Botta C, Benítez S, Otero C, Luna D. Designing a healthcare co-pilot with generative AI. *Stud Health Technol Inform.* 2025;329:618-622. doi:10.3233/SHTI250914. PMID: 40775932.

19. Segalini A, Castro C, Lerner J, Horn MC, Simon M, Rubin L, Otero C, Pedretti A, Castaño J, Marin F, Kloster P, Pietragalla P, Luna D, Benítez S. TanaGPT: How can I help you? A pilot testing of a GenAI assistant in a healthcare workflow. S*tud Health Technol Inform.* 2025;329:118-122. doi:10.3233/SHTI250813. PMID: 40775831.

20. Mudrik A, et al. Exploring the role of large language models in haematology: a focused review of applications, benefits and limitations. *Br J Haematol*. 2024;205(5). doi:10.1111/bjh.19738. PMID: 39226157.

21. Zoller J, Kalz M, Wu X, et al. Clinical decision support in hematological malignancies using a case-grounded AI agent. *Nat Med*. 2026. doi:10.1038/s41591-026-04494-4.

22. Vladic N, Nopp S, Pabinger I, et al. Large language models vs thrombosis experts: a comparative study on patient education and clinical decision-making in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2025. doi:10.1016/j.jtha.2025.09.004. PMID: 41015158.

23. Artsi Y, Sorin V, Glicksberg BS, Korfiatis P, Nadkarni GN, Klang E. Large language models in real-world clinical workflows: a systematic review of applications and implementation. *Front Digit Health*. 2025;7:1659134. doi:10.3389/fdgth.2025.1659134.

24. Wang A, Freeman S, Magrabi F. Governance for safe and responsible AI in healthcare organisations: a scoping review of frameworks. *npj Digital Medicine*. 2026;9:516. doi:10.1038/s41746-026-02679-2.

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

Proyecto CAHTalizar: Reprogramación de macrófagos para el tratamiento de sinovitis crónica en pacientes con hemofilia empleando plasma rico en plaquetas

Reprogramming synovial macrophages with Platelet-Rich Plasma: a new approach in the treatment of hemophilic synovitis

Paula Oneto, María Eulalia Landro, Horacio Caviglia, Eugenio Antonio Carrera Silva.

Laboratorio de Trombosis Experimental e Inmunobiología de la Inflamación, Instituto de Medicina Experimental, Academia Nacional de Medicina.

carrerasilva@yahoo.com.ar

SIMPOSIO CAHTALIZAR

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
191-197, 2026

Palabras claves: Macrófago, Plasma Rico en Plaquetas, Sinovitis Crónica Hemofílica.

Keywords: Macrophages, Platelet Rich Plasma, Chronic Hemophilic Synovitis.

Resumen

La acumulación de macrófagos cargados con hierro o hemosiderina, tras una hemartrosis recurrente, es una de la principales caracteristicas de la sinovitis hemofílica crónica (SHC), lo que conduce a una destrucción articular progresiva. Si bien el plasma rico en plaquetas (PRP) resulta prometedor en la medicina regenerativa, como así también en artopatias como la SHC, los mecanismos precisos y su capacidad para modular las respuestas inmunes sigue siendo un campo de continua investigación. En el presente trabajo buscamos demostrar como el PRP es capaz no solo de atenuar el perfil inflamatorio de los macrofagos diferenciados en presencia de liquido sinovial (LS) de paceintes con SHC sino además su capacidad para dirigir un programa de reparación tisular. La exposición in vitro de macrófagos derivados de monocitos al LS de SHC perfila un programa predominante inflamatorio tipo M1, pero el co-tratamiento con PRP atenuó esta respuesta proinflamatoria y orientó a los macrófagos hacia un fenotipo de reparación tisular de tipo M2, evaluado por citometría de flujo, qPCR (N= 9-19). La aplicación de un clasificador de aprendizaje automático Random Forest a bases de datos públicas de scRNA-seq confirmó de forma independiente la reprogramación de los macrófagos impulsada por el PRP. Funcionalmente, el tratamiento con PRP aumentó la secreción la fusión de macrófagos tras el estímulo con trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Por lo tanto, el PRP reprograma eficazmente los macrófagos del líquido sinovial, pasando de un fenotipo proinflamatorio M1 a uno de reparación tisular M2, lo que lo posiciona como una potente estrategia terapéutica modificadora de la enfermedad para la SHC

Introducción

La hemartrosis recurrente en pacientes con hemofilia conduce a la sinovitis hemofílica crónica (SHC), principalmente debido a la acumulación de hierro, liberado a partir de la hemoglobina, en conjunto con sus productos de oxidación en la sinovia. Este

contexto desencadena hiperplasia sinovial, neoangiogénesis, secreción de citoquinas inflamatorias, liberación de trampas extracelulares (ETs, por sus siglas en inglés) y el reclutamiento de células inmunes, incluidos monocitos y neutrófilos[1-3].

Los monocitos son células mieloides circulantes altamente plásticas que se diferencian en macrófagos tras su extravasación al tejido. Son células efectoras clave no solo en el inicio de la respuesta inflamatoria frente a una agresión, sino también en el impulso de la reparación tisular, el remodelado y el mantenimiento de la homeostasis. La diversidad funcional de los macrófagos se explica por su capacidad de polarizarse hacia diferentes fenotipos en respuesta a las condiciones del microambiente, siendo capaces de diferenciarse en una gran variedad de subtipos[4-6]. Más aún, durante la inflamación, los monocitos reclutados son capaces de repoblar a los macrófagos residentes del tejido[7]. La definición y clasificación de los macrófagos se actualiza constantemente, pero con frecuencia se simplifica en el tipo pro-inflamatorio (denominado M1) y en aquellos con programas antiinflamatorios y de reparación tisular (M2). Debido a su plasticidad celular, estas células alternan y transicionan constantemente entre estos estados, introduciendo posiblemente poblaciones de fenotipos intermedios que comparten características[8,9].

En la SHC, la sobrecarga de hierro en forma de depósitos de hemosiderina, así como la IL-1α, la IL-6 y el TNF-α, pueden inducir en los macrófagos un programa catabólico y pro-inflamatorio, dando lugar a un fenotipo M1[10]. Las moléculas inflamatorias, alteran el metabolismo de los condrocitos e inducen apoptosis y la sobreexpresión de metaloproteinasas de matriz. Estas señales conducen a la degradación de la matriz extracelular del cartílago, lo que afecta la función articular y contribuye a la progresión y establecimiento de la patología[11]. Los tratamientos actuales para la SHC están enfocados en reducir el sangrado y en la sinovectomía, sin resolver la reducción de la inflamación sinovial ni la regeneración de la articulación para frenar la progresión del daño tisular[12].

El plasma rico en plaquetas (PRP), un derivado sanguíneo autólogo obtenido mediante centrifugación, ha surgido como una nueva alternativa terapéutica en el campo de la medicina regenerativa y para el tratamiento intra-articular en diversas artropatías, como la artritis reumatoide y la osteoartritis[13-15]. Las propiedades terapéuticas del PRP se basan en la acción de más de 300 sustancias preformadas almacenadas en los gránulos alfa plaquetarios, tales como factores de crecimiento, quimioquinas, citoquinas y moduladores de la matriz extracelular, entre otros. Estas moléculas pueden regular el sistema inmunológico e inducir procesos regenerativos celulares como la neoangiogénesis, la reparación del tejido conectivo, la migración de monocitos y la proliferación y diferenciación de fibroblastos y células madre mesenquimales en células específicas del tejido[16].

En el contexto de la SHC, diferentes grupos clínicos a nivel mundial, incluido nuestro equipo colaborativo, han reportado que la inyección intra-articular de PRP reduce los episodios de sangrado en pacientes con SHC y mejora los parámetros clínicos del daño articular[17-20]. En este sentido, hemos demostrado que el PRP atenúa la oxidación de la hemoglobina, así como la liberación de ETs in vitro, como mecanismos novedosos y no canónicos que subyacen al efecto terapéutico del PRP en la hemofilia[3,21].

Nuestro objetivo principal es comprender cómo las condiciones del microambiente sinovial impactan la diferenciación y polarización de los macrófagos derivados de monocitos (MDM) y cómo el PRP modula la reprogramación de estas células para atenuar la respuesta inflamatoria y promover la reparación tisular, como una validación mecanicista y terapéutica que fundamenta la aplicación del PRP en pacientes con SHC.

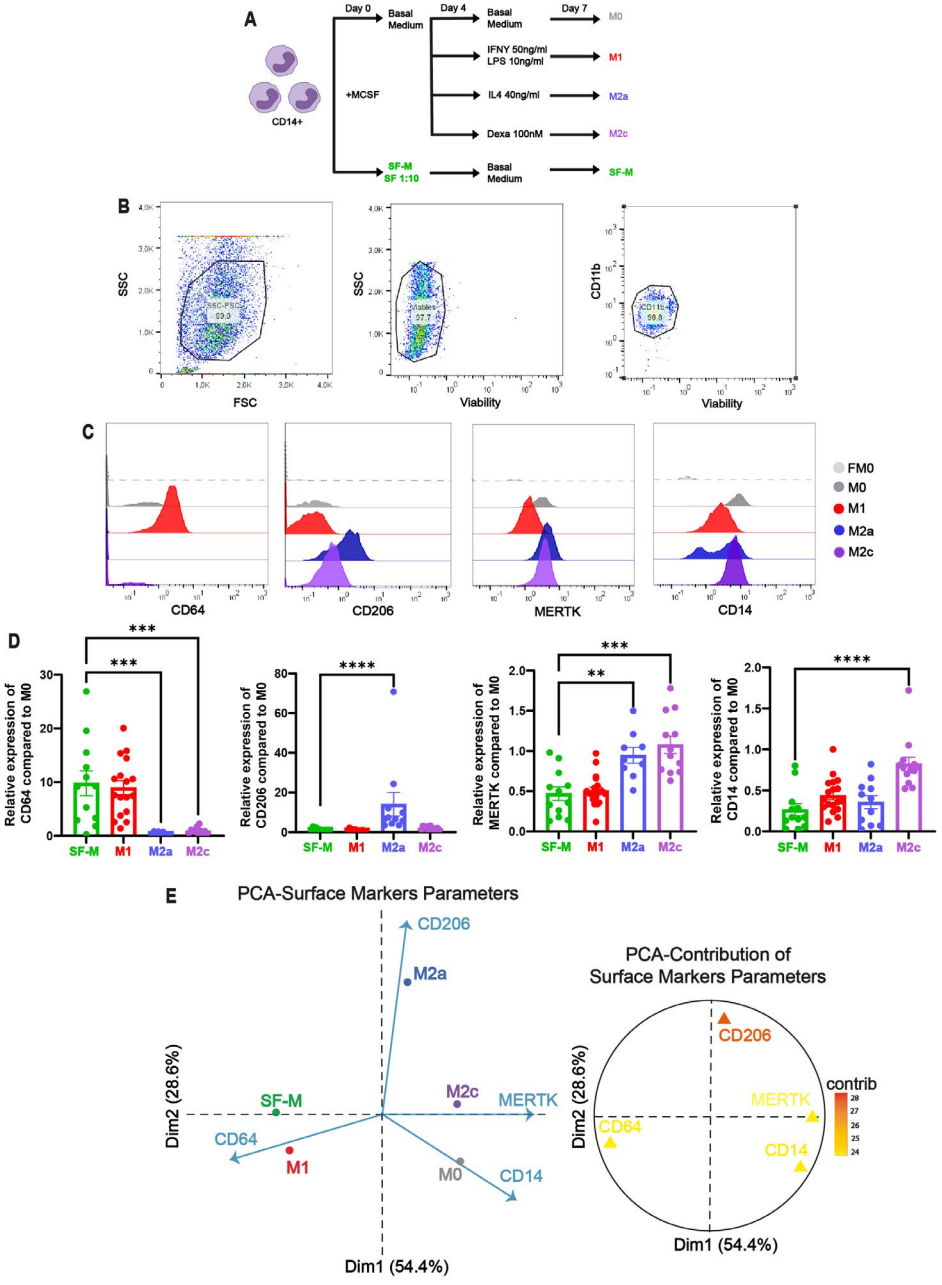
Resultados y discusión

Inducción de MDM pro-inflamatorios por el LS de pacientes con SHC in vitro

Para imitar el contexto sinovial y analizar en profundidad la reprogramación de los macrófagos, desarrollamos un modelo de diferenciación in vitro de macrófagos derivados de monocitos (MDM) en presencia de LS de pacientes con SHC (Figura 1A). Diferenciamos macrófagos a partir de monocitos CD14+ purificados de sangre de donantes sanos en presencia de LS (1/10 v/v) añadido desde el día 0 (SF-M) y los comparamos por citometría de flujo con macrófagos no polarizados (M0) y polarizados M1 (IFNγ/LPS), M2a (IL-4) y M2c (dexametasona) (Figura 1B-D).

Estos resultados mostraron claramente que el LS de pacientes con SHC aumentó significativamente la expresión de CD64 en los SF-M, en comparación

Figura 1. El líquido sinovial de pacientes con SHC reprograma los MDM hacia un fenotipo pro-inflamatorio in vitro. A) Esquema del protocolo utilizado para diferenciar MDM en presencia de citoquinas polarizantes estándar o de LS derivado de pacientes. B) Estrategia representativa de selección (gating) por citometría de flujo para identificar macrófagos viables CD11b+ tras 7 días de cultivo. C) Histogramas que muestran la Intensidad de Fluorescencia media (MFI) para cada marcador, CD64, CD206, MERTK y CD14 en cada condición de cultivo de macrófagos. D) Cuantificación relativa de la MFI de cada marcador específico referido a la condición no polarizada (M0), en cada una de las condiciones de cultivo. Las comparaciones estadísticas significativas de SF-M frente a las condiciones de polarización (M1, M2a y M2c) se indican como *p<0.05, ***p<0.001, ****p<0.0001, prueba de Kruskal-Wallis con prueba de comparaciones múltiples de Dunn (n=9-19). E) Gráfico del análisis PCA de la expresión de marcadores de superficie a lo largo de los dos primeros componentes principales (Dim1 y Dim2) que muestra el valor medio de cada condición y su asociación con las variables, junto con sus gráficos de contribución (n=9-19). Adaptado de Oneto et al., 2025[22].



con los M0, y en igual proporción que los M1 (Figura 1D). De manera similar, los SF-M mostraron niveles significativamente menores de CD206, MERTK y CD14 en comparación con los macrófagos polarizados de forma cardinal M2a y M2c (Figura 1D). Para validar y confirmar aún más nuestros resultados, realizamos un análisis de componentes principales (PCA). Este análisis nos permite determinar la relación y el peso entre todos los marcadores de superficie en conjunto para cada condición experimental (SF-M, M0, M1, M2a, M2c). Los puntos cardinales son los macrófagos polarizados basados en las contribuciones de cada variable a la variación total, y los SF-M se ubicaron cerca de los M1 en el mapa bidimensional de Dim1 (54,4%) y Dim2 (28,6%) (Figura 1E). Este resultado demostró que los SF-M in vitro mostraron un sesgo hacia el patrón M1, en concordancia con el fenotipo de los macrófagos observado en el LS de pacientes con SHC.

La adición de PRP es capaz de atenuar la firma inflamatoria de los SF-M.

Con el objetivo de evaluar si el PRP es capaz de reprogramar los SF-M, ya sesgados hacia un perfil inflamatorio, hacia macrófagos de reparación tisular, añadimos PRP de donantes sanos (10% v/v) en el día 4 y analizamos el fenotipo y la reprogramación transcripcional de los SF-M. Como se muestra en la Figura 2A, la inducción de 10 veces en las células CD64+ (marcador M1) se redujo significativamente (*$p<0.05$) tras la adición de PRP (SF+PRP). Además, la adición de PRP también redujo aún más el receptor CD206 en estos macrófagos. No se observaron cambios significativos en la expresión de MERTK o CD14 con la adición de PRP en los SF-M (Figura 2A). A continuación, analizamos el efecto de la adición de PRP sobre la expresión de 12 genes comparando SF-M frente a SF+PRP, como se muestra en la Figura 2B. El mapa de calor (heatmap) mostró que la adición de PRP incrementó principalmente los niveles de EGF, pero también mostró algunos cambios en SOCS1, VEGF, HIF1a, TGFb1 y MERTK. También se observó una reducción importante en CXCL3. Estos resultados confirman de nuevo que el tratamiento con PRP modula el perfil inducido por el LS. Finalmente, utilizamos un algoritmo de aprendizaje automático denominado Random Forest, y empleando datos públicos de scRNA-seq dentro de la plataforma de MoMacverse 23 comparamos la divergencia transcripcional entre M1 y M2. Esto nos permitió probar los patrones de expresión de nuestros 12 genes de interés. El modelo, entrenado demostró un alto rendimiento alcanzando una exactitud (Ex) de 91,3%, una sensibilidad (S) de 60%, y una especificidad (Es) de 100%, un Kappa (K) = 0,7 y área bajo la curva (AUC) = 0,8. Esto constituye un modelo aceptable para clasificar células hacia un perfil M1 o M2 en función de los valores de conteo de los 10 genes de interés seleccionados por el modelo. Se identificó correctamente al 100% de las células M1, mientras que el 60% de las células M2 fueron clasificadas correctamente. Esta discrepancia se atribuye a la diferencia original en el número de células utilizadas para entrenar el modelo, el cual favoreció a las M1 en casi 4 a 1. Posteriormente se realizó un análisis de clasificación y *ranking* por importancia de genes basada en el índice de Gini (Figura 2C). Este índice nos permitió identificar a HIF1A como el gen que más contribuye a la separación de los grupos. El modelo resultante se probó luego con dos experimentos independientes para predecir la proporción de M1 frente a M2, comparando SF-M frente a SF+PRP. El modelo predice que ambos SF-M (N1 y N2) son predominantemente M1 (75,6% y 71,4%, respectivamente), los cuales se redujeron con el PRP (SF+PRP) en ambos casos, a un 60,2% y 56,6% respectivamente (Figura 2D).

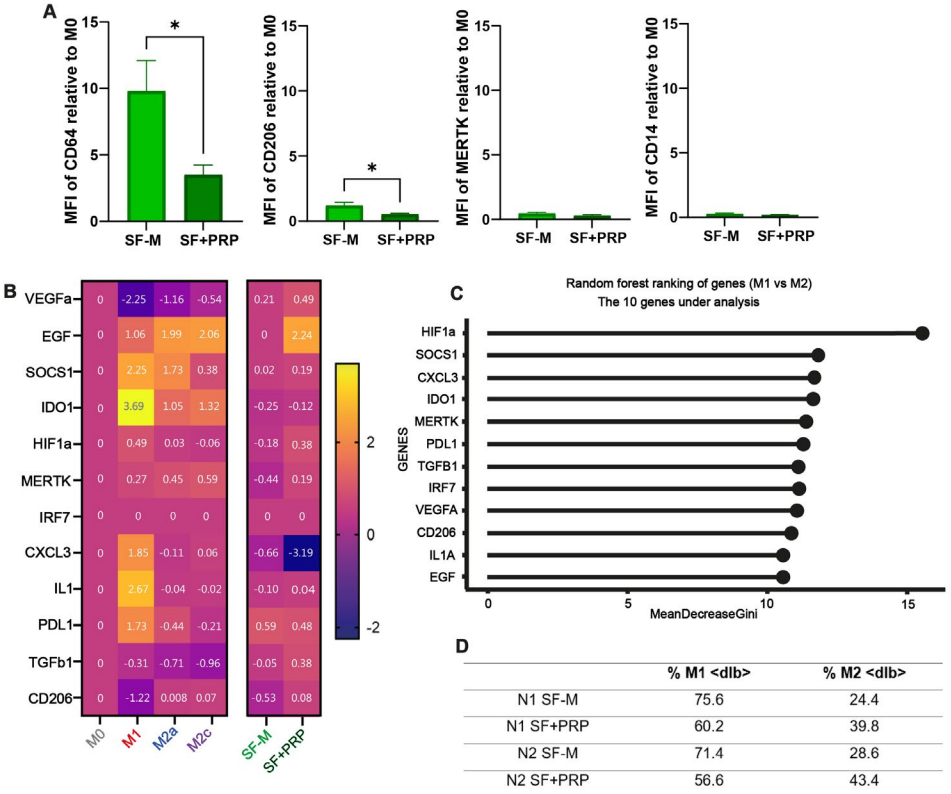
Participación de los macrófagos en la eliminación y fagocitosis de ETs

Considerando que la estructura ETótica se compone tanto de extrusiones de material genético y enzimas granulares como de fracciones celulares de la cual las ETs se desprenden, en la remoción de las mismas participarían no solamente enzimas ADNasas, sino también fagocitos como los macrófagos cuya capacidad ayudaría a eliminar a las mismas del medio extracelular.

En los siguientes experimentos quisimos determinar si el PRR es capaz de impactar en la funcionalidad de los macrófagos LS-M y la fagocitosis de ETs por lo que utilizamos macrófagos diferenciados en presencia de LS y PRP (LS-PRP), como se describió con anterioridad. Sorprendentemente, el agregado de ETs al cultivo de los macrófagos LS+PRP durante la hora de incubación para el ensayo de fagocitosis, generó rápidamente la aparición de células gigantes multinucleadas en una proporción llamativa del cultivo,

como se puede observar en la imagen representativa de microscopía confocal (Figura 3). Este ensayo fue repetido varias veces con el mismo resultado, lo que nos confirmó que la aparición de estas células gigantes multinucleadas ocurre principalmente cuando los macrófagos diferenciados en presencia de LS + PRP son expuestos a las ETs y podría ser producto de la fusión de macrófagos, considerando el corto tiempo transcurrido desde que son agregadas las ETs. En apoyo a esta hipótesis, investigaciones previas mostraron que los macrófagos M2 son más propensos a procesos de fusión en presencia de cuerpos extraños[24-26]. Si bien la presencia de estas células gigantes no nos permite realizar un conteo preciso de fagocitosis nos abre una nueva posibilidad para abordar nuevas estrategias de eliminación de estructuras grandes como las ETs.

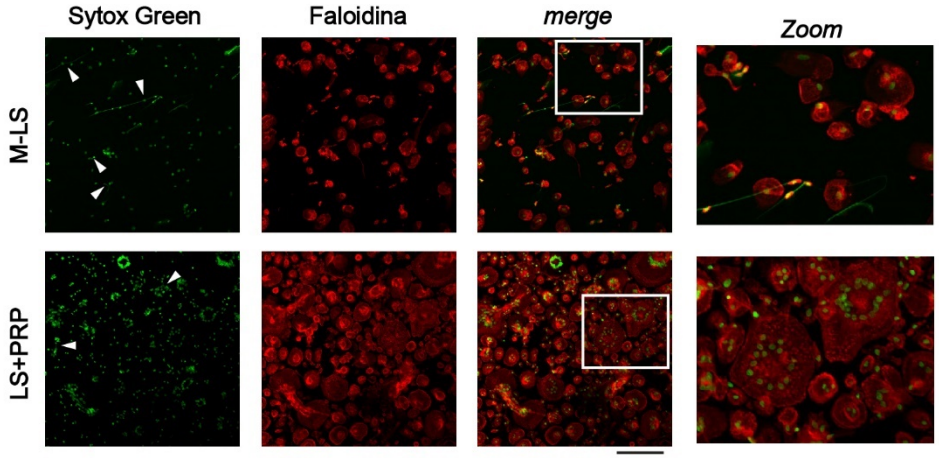
Figura 2. El PRP modificó la firma inflamatoria de los macrófagos derivados de monocitos obtenidos en presencia de LS. A) Los marcadores de superficie de polarización celular en los SF-M se analizaron tras el tratamiento con PRP (10% v/v), y los datos se expresan como el cambio en veces (fold change) de la MFI respecto a M0, *p<0.05, prueba de Mann-Whitney, n=6-12. B) Se generó un mapa de calor (heatmap) con la expresión de un grupo de genes pre-seleccionados (eje de la ordenada), analizados mediante el método 2 ^(-ΔΔCt), normalizado con respecto a M0 y transformado mediante la función log10. El gen de referencia (housekeeping) utilizado fue EF1A1. Los números dentro de los cuadros de color corresponden al valor medio relativo de expresión génica comparado a la condición M0 (n=3-10). Las diferentes condiciones experimentales están detalladas en el eje de las abscisas (M0, M1, M2a, M2c; SF-M, SF-PRP). C) Los genes evaluados y analizados con índice de Gini, indican cuál de los genes es el mejor predictor del modelo establecido para definir las diferencias entre poblaciones. Los valores van de 0 a 15 (n=3-11). D) Resultados de la predicción del modelo comparando las condiciones de SF-M y SF+PRP frente a la base de datos pública de RNA-seq de MoMacverse. Adaptado de Oneto et al., 2025[22].



D

	% M1 <dlb>	% M2 <dlb>
N1 SF-M	75.6	24.4
N1 SF+PRP	60.2	39.8
N2 SF-M	71.4	28.6
N2 SF+PRP	56.6	43.4

Figura 3. La presencia de ETs en macrófagos LS+PRP induce células gigantes y multinucleadas. Los macrófagos fueron diferenciados en presencia de LS (M-LS) o LS y PRP como se describió en este capítulo (LS+PRP). Las ETs fueron inducidas con 10% del LS de pacientes con SCH durante 180 min y marcadas con Sytox Green. Las flechas blancas en el panel de Sytox green indican la presencia de ETs. Estas NETs fueron agregadas a los cultivos de macrófagos e incubadas durante 60 min, lavados, fijados y marcados con faloidina (panel de faloidina). Las imágenes fueron obtenidas por microscopía confocal de fluorescencia (20X, barra de escala 20µm). En el panel *merge* se pueden observar las células que co-localizan, acompañas de las imágenes aumentadas en zoom encuadradas en blanco (n=6).



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

Bibliografía

1. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. J Clin Med. 2017 Jun 25;6(7):63.
2. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Nauman P, Mandat T, Paradowska-Gorycka A, Romanowska-Próchnicka K, et al. Cytokines in the pathogenesis of hemophilic arthropathy. Cytokine Growth Factor Rev. 2018 Feb;39:71–91.
3. Oneto P, Landro ME, Daffunchio C, Douglas Price AL, Carrera Silva EA, Caviglia H, et al. DNA extracellular traps as potential biomarker of chronic haemophilic synovitis and therapeutic perspective in patients treated with PRP: A pilot study. Haemophilia. 2022 Mar 13;28(2):351–61.
4. Ortiz Wilczyñski JM, Mena HA, Ledesma MM, Olexen CM, Podaza E, Schattner M, et al. The synthetic phospholipid C8-C1P determines pro-angiogenic and pro-reparative features in human macrophages re-straining the proinflammatory M1-like phenotype. Front Immunol. 2023 Jun 16;14.
5. Mamilos A, Winter L, Schmitt VH, Barsch F, Grevenstein D, Wagner W, et al. Macrophages: From Simple Phagocyte to an Integrative Regulatory Cell for Inflammation and Tissue Regeneration—A Review of the Literature. Cells. 2023 Jan 11;12(2):276.
6. Murray PJ. Macrophage Polarization. Annu Rev Physiol. 2017 Feb 10;79(1):541–66.
7. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S, et al. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. Immunity. 2014 Jul;41(1):14–20.
8. Strizova Z, Benesova I, Bartolini R, Novysedlak R, Cecrdlova E, Foley LK, et al. M1/M2 macrophages and their overlaps – myth or reality? Clin Sci. 2023 Aug 14;137(15):1067–93.
9. Gordon S, Plüddemann A. Tissue macrophages: heterogeneity and functions. BMC Biol. 2017 Dec 29;15(1):53.
10. Pang N, Ding M, Yang H, Zhong Q, Zheng L, Luo D, et al. Iron overload causes macrophages to produce a pro-inflammatory phenotype in the synovium of hemophiliac arthritis via the acetyl-p53 pathway. Haemophilia. 2024 Jan 6;30(1):195–203.
11. Yuan Z, Jiang D, Yang M, Tao J, Hu X, Yang X, et al. Emerging Roles of Macrophage Polarization in Osteo-arthritis: Mechanisms and Therapeutic Strategies.

Orthop Surg. 2024 Mar 31;16(3):532–50.

12. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. J Thromb Haemost. 2021 Sep;19(9):2112–21.
13. Li T, Li Y, Li W, Wang X, Ding Q, Gao J, et al. Impact of autologous platelet-rich plasma therapy vs. hyaluronic acid on synovial fluid biomarkers in knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial. Front Med (Lausanne). 2023 Oct 5;10.
14. Piramoon S, Tahoori MT, Owlia MB, Royaei MR. PRP as a modulator of inflammation in FLS of RA patients by regulation of galectins and TGF-β1. Heliyon. 2024 Jan;10(1):e24036.
15. Zhou D, Liang Q, Ge X, Xu J. Allogeneic platelet-rich plasma inhibits ferroptosis in promoting wound repair of type 2 diabetic ulcers. Free Radic Biol Med. 2024 Mar;215:37–47.
16. Oneto P, Etulain J. PRP in wound healing applications. Platelets. 2021 Feb 17;32(2):189–99.
17. Caviglia H, Landro ME, Daffunchio C, Galatro G, Douglas Price AL, Salgado P, et al. Platelet Rich Plasma for Chronic Synovitis Treatment in Patients with Haemophilia. Haemophilia. 2017 Jul 4;23(4):613–9.
18. Liou I, Lu L, Lin K, Yu LH, Yang S, Tsai M, et al. Combined intra-articular injections of hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the treatment of haemophilic arthropathy: A case series study. Haemophilia. 2021 Mar 23;27(2).
19. Li T, Wu Y, Chen L, Cheng S, Pan R, Chen Y. An exploratory comparison of single intra-articular injection of platelet-rich plasma vs hyaluronic acid in treatment of haemophilic arthropathy of the knee. Haemophilia. 2019 May 13;25(3):484–92.
20. Landro ME. Platelet Rich Plasma Intra Articular Injection for Chronic Synovitis Treatment in Patients with Haemophilia One Year Follow Up. Biomed J Sci Tech Res. 2019 Jan 9;12(5).
21. Caviglia H, Daffunchio C, Galatro G, Cambiaggi G, Oneto P, Douglas Price AL, et al. Inhibition of Fenton reaction is a novel mechanism to explain the therapeutic effect of intra-articular injection of PRP in patients with chronic haemophilic synovitis. Haemophilia. 2020 Jul 12;26(4).
22. Oneto P, Landro ME, Ledesma MM, Etulain J, Daffunchio C, Cambiaggi G, Schattner M, Errasti AE, Caviglia H, Carrera Silva EA. Platelet Releasate Reprograms Synovial Macrophages In Vitro: A New Approach in the Treatment of Hemophilic Synovitis. Int J Mol Sci. 2025 Oct 31;26(21):10616. doi: 10.3390/ijms262110616
23. Mulder K, Patel AA, Kong WT, Piot C, Halitzki E, Dunsmore G, et al. Cross-tissue single-cell landscape of human monocytes and macrophages in health and disease. Immunity. 2021 Aug;54(8):1883-1900.e5.
24. Gambari L, Grassi F, Roseti L, Grigolo B, Desando G. Learning from Monocyte-Macrophage Fusion and Multinucleation: Potential Therapeutic Targets for Osteoporosis and Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci. 2020 Aug 20;21(17):6001.
25. 135. van Putten SM, Ploeger DTA, Popa ER, Bank RA. Macrophage phenotypes in the collagen-induced foreign body reaction in rats. Acta Biomater. 2013 May;9(5):6502–10.
26. 136. Vignery A. Osteoclasts and giant cells: macrophage–macrophage fusion mechanism. Int J Exp Pathol. 2000 Oct 10;81(5):291–304.

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

Relaciones Genotipo-Fenotipo en Hemofilia. Desarrollo y aplicación de herramientas moleculares y bioquímicas para la mejora del diagnóstico y tratamiento de las personas con hemofilia.

SIMPOSIO CAHTALIZAR

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
198-205, 2026

Genotype-Phenotype Relationships in Hemophilia. Development and application of molecular and biochemical tools to improve the diagnosis and treatment of people with hemophilia.

Liliana Rossetti[1]; Emanuel Sueldo[2]; Betiana Ziegler[1]; Pamela Radic[1]; Martín Abelleyro[1]; Carlos De Brasi[1]; Alejandra Baques[2]; Mirta Arias[2].

[1] *Laboratorio de Genética Molecular de la Hemofilia. Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.*
[2] *Laboratorio de Hematología, Hemostasia, Servicio de Hemofilia. Unidad Asistencial Por más Salud Dr. César Milstein, Buenos Aires, Argentina.*

lilianarossetti@yahoo.com.ar ; mirtaarias@yahoo.com.ar

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

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

Introducción

La hemofilia es el trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X más común que afecta uno de cada 5.000 varones en todo el mundo y es causada por variantes deletéreas en el gen del factor VIII de coagulación (F8) y en el gen del factor IX (F9) en la hemofilia A (HA) y la hemofilia B (HB), respectivamente.

Clínicamente resultan indistinguibles, y los niveles de actividad del factor de coagulación en plasma se correlacionan con la severidad clínica de la hemofilia (desarrollo de artropatías, frecuencia de sangrados espontáneos, etc).

La HA o HB severa se asocian con una reducción en la actividad de coagulación del factor VIII (FVIII:C) o factor IX (FIX:C) <1 UI/dL, respectivamente, mientras que las formas moderada y leve con FVIII:C/FIX:C 1-5 UI/dL y 5-40 UI/dL y se presentan con una frecuencia aproximada de 40%, 10% y 50%, respectivamente. La determinación de la actividad del FVIII (FVIII:C) se utiliza en el diagnóstico, clasificación y monitoreo de HA. Categorizar correctamente al paciente en Hemofilia severa, moderada o leve es importante para seleccionar el tratamiento adecuado.

La determinación puede realizarse por el método

Coagulométrico (FVIIIcoag) en una etapa, o por el método Cromogénico (FVIIIcro). Se ha observado que alrededor de un tercio de los pacientes con HA no-severa (HA moderadas y leves) presentan variantes tipo *missense* específicas, que muestran resultados discrepantes entre los niveles de actividad de FVIII (FVIII:C) medidos por ensayo Coagulométrico o por ensayo Cromogénico[1-3]. La determinación temprana de esta reasignación de severidad clínica (de HA moderada-leve a HA severa) por el reconocimiento molecular de la variante *missense* específica tiene un valor muy importante para, optimizar tanto el tratamiento adecuado a las necesidades de cada paciente como la asignación de los recursos indispensables para llevarlo a cabo.

Quizás debido a su leve expresión de fenotipo, los pacientes con HA leve-moderada rara vez son estudiados genéticamente, aunque representan el 40-60% de los casos de hemofilia en todo el mundo. Los escasos datos publicados indican que la forma leve/moderada de hemofilia, muestra diferencias notables con la forma severa en la genética de la población y el recambio mutacional[4,5]. Las variantes fundadoras informadas han sido reportadas predominantemente en pacientes con fenotipo HA leve, sin embargo, ciertos pacientes han mostrado estas mismas variantes asociadas a fenotipos moderado y severo, no quedando muy clara la causa subyacente de esta discrepancia. Recientemente, se han descripto variantes en el gen del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LRP1), que media la internalización y subsecuente degradación del FVIII en plasma, constituyendo una vía para el clearence del FVIII en circulación, que se asociaron a una diferencia significativa con niveles de FVIII:C aumentado o disminuido, independientes de la influencia del vWF:Ag y del grupo sanguíneo ABO, que podrían explicar las diferencias en la expresión del fenotipo[6,7]. Adicionalmente, dentro de la molécula de FVIII:C, se han identificado dos sitios de unión de alta afinidad para LRP1 en los dominios A2 y A3; y un sitio de baja afinidad en el dominio C2[8], variantes en F8 en estas regiones aminoacídicas podrían también afectar la interacción con LRP1. El SNP: rs1800291, c. 3780C>G ubicado en el exón 14 del *F8*, que predice un cambio de aminoácido p.(Asp1260Glu) en el dominio B del FVIII ha sido descripto como asociado a disminución del nivel de factor en plasma y consecuentemente a un aumento del sangrado en varones y con mayor frecuencia en mujeres[9].

Tomando a la Hemofilia como un trastorno hemorrágico hereditario y congénito, a sus variantes causales y modificadoras, y a su amplia expresión fenotípica como modelo, nuestro objetivo primario es investigar la relación que existe entre la severidad clínica observada en el paciente hemofílico con el análisis de su genotipo *F8* específico y con sus niveles de factor VIII medidos. Primero, identificar y analizar casos de discrepancia experimental en la medición de la actividad del FVIII:C entre dos métodos bioquímicos en pacientes con Hemofilia A (HA) (ensayo de una etapa: coagulométrico FVIIIcoag, y de dos etapas por método cromogénico FVIIIcro) e informar la proporción de pacientes con HA leve, moderada o severa con discrepancias FVIIIcoag-FVIIIcro en nuestra población. En los pacientes con discrepancias evaluar si su categorización inicial (generalmente por el método de rutina FVIIIcoag) en severos (FVIII:C<1 UI/dl), moderados (1-5 UI/dl) ó leves (5-40 UI/dl) se mantiene, ó es necesario una recategorización de la severidad de la enfermedad. Medir el FVIII antigénico (FVIII:Ag) para evaluar su correlación con el valor obtenido por FVIIIcoag y FVIIIcro y desarrollar el análisis teórico *in silico* de la variante, para explicar el posible mecanismo molecular causante de la discrepancia.

Como un objetivo secundario, investigar nuevas variantes polimórficas del tipo SNPs *(single nucleotide polymorphisms)* que podrían influenciar el nivel del factor VIII medido y que permitirán describir posibles mecanismos modificadores del fenotipo clínico en pacientes con variantes recurrentes de HA (ej., *LRP1, F8*).

Metodología

Población estudiada, estudios de hemostasia: Se evaluaron 139 pacientes con diagnóstico de HA entre el año 2013 y 2023, a quienes se les habían realizado estudios de hemostasia que incluyeron, el Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa), Tiempo de Trombina (TT), TTPa en una mezcla 1:1 de plasma del paciente con Pool de Plasma Normal.

Para su clasificación inicial, se realizó el ensayo coagulométrico de una etapa (FVIIIcoag), el ensayo cromogénico (FVIIIcro); vWF:Ag, en dos plataformas distintas: ACL TOP 300 Instrumentation laboratory y Sysmex CS-2500 Siemens Healthineers

y vWF:CoR en un agregómetro AggRAM, Helena Laboratories. La clasificación de la enfermedad se realizó inicialmente por FVIIIcoag (HA Severa, HAs<1.0UI/dL, HA Moderada, HAmod 1.0-5.0UI/dL, HA leve, HAl 5.0-40.0UI/dL). Se definió discrepancia como FVIIIcoag/FVIIIcro≤0.5 ó FVIIIcoag/FVIIIcro≥2.0, correlacionando estos resultados con el fenotipo clínico. Estas tareas de medición de actividad bioquímica del FVIII:C se realizaron en el Laboratorio de Hematología, Hemostasia de la Unidad Asistencial Por más Salud Dr. César Milstein.

Todas las muestras utilizadas fueron tomadas por personal profesional entrenado del servicio de hemofilia, se solicita el consentimiento informado por escrito de todos los participantes del estudio siguiendo estrictamente los requisitos éticos, legales y jurídicos, establecidos en las normas bioéticas nacionales (ANMAT 5330/97) e internacionales (Código de Nuremberg, Declaración de Helsinski y sus modificaciones, Declaración Universal sobre el Genoma Humano y Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO, 11/11/1997). Aprobado por el comité de Ética de los Institutos de Investigaciones de la Academia Nacional de Medicina.

Genotipificación-F8: A partir de ADN genómico extraído de leucocitos[10] se examinó la presencia de variantes en el gen del FVIII *(F8)* mediante amplificación por PCR de todas las regiones codificantes y reguladoras seguido de CSGE (electroforesis en gel sensible a la conformación) y los amplímeros seleccionados se caracterizaron mediante secuenciación de Sanger[11]. La patogenicidad de las variantes encontradas en F8 se clasifican de acuerdo con los criterios de la ACMG (Colegio Americano de Genética Médica y Genómica) utilizando la base de datos internacional de variantes *F8*, EAHAD (Asociación Europea de Hemofilia y Trastornos Afines). El análisis estructural en 3D de las variantes *missense* se realiza *in silico* utilizando recursos disponibles públicamente. Se aplicará un análisis teórico *in silico* de modelado por homología de la estructura 3D del FVIIIa mutado/no mutado, utilizando acceso on-line a Swiss Model Workspace. Estos estudios se realizaron en el Laboratorio de Genética Molecular de Hemofilia del IMEX-CONICET-ANM.

Genotipificación de variantes polimórficas del tipo SNPs (*LRP1, F5, F2, F11,* etc): Se desarrolló un panel de genes modificadores y protrombóticos, se pusieron a punto las diferentes reacciones PCRs (8 amplicones)[12]. Se utilizó una modificación del kit para amplicones Illumina Covid Seq RUO para el armado de la biblioteca (Barcode: IDT for Illumina®, PCR indexes). Una vez preparada la biblioteca se utiliza un cartucho V2 de 300 ciclos en un equipo secuenciador MiSeq-Illumina y los datos de secuencia obtenidos se procesan y se mapean con las secuencias genómicas del *F5, F2, F11, KLKB1, LRP1* y *CYP4V2* de referencia, para obtener los archivos BAM (colaboración Bioq Emilia Villegas, Julián Sanchez Loria y el Dr. Tomás Poklepovich, Unidad de Genómica, ANlis-Malbrán).

Resultados

Se realizaron los estudios de hemostasia en los 139 pacientes. A partir de esta evaluación se clasificaron inicialmente 109 pacientes con HA severa y 30 con HA no-severa. Diez de estos pacientes, que representan el 30%, mostraron discrepancia entre los métodos de medición de actividad del factor VIII. Posteriormente, se realizó la genotipificación de esos casos que pertenecen a 8 familias, ya que hay dos pares de hermanos, y asignó la patogenicidad de las variantes encontradas en *F8* según la clasificación y asignación de criterios de la ACMG y utilizando la base de datos internacional de variantes *F8*, EAHAD. Adicionalmente, se realizó el análisis estructural en 3D de las variantes *missense* se realizó *in silico* donde se incluyeron los diez pacientes con HA no-severa de ocho familias que presentaron resultados discrepantes en las muestras, donde nueve casos resultaron FVIIIcoag/FVIIIcro≤0.5 (n=9), y un caso FVIIIcoag/FVIIIcro≥2.0 (n=1).

En todos los pacientes se encontraron variantes *missense* causantes de HA y se analizaron los posibles mecanismos subyacentes a la discrepancia mediante el análisis estructural *in silico*.

Se identificaron ocho variantes *missense* causantes de HA no-severa en los 10 pacientes de Argentina: una ubicada en el dominio FVIII-C1 y tres en el dominio FVIII-A3, FVIII-A2, relacionadas a FVIIIcoag/FVIIIcro≤0.5; y el único caso con FVIIIcoag/FVIIIcro≥2.0 se localizó en el dominio acídico a3. El análisis *in silico* reveló diversos tipos de daños estructurales de proteínas en las variantes *missense* (Figura 1 a y b), que respaldan su impacto diferencial en la pérdida de función del FVIII y cambios en la región que explican la discrepancia observada en el nivel de FVIIIcoag>FVIIIcro.

Figura 1. A-Panel izquierdo: estructura *wild-type* 3D structure del **factor VIII de coagulación humano (FVIII)**, el residuo involucrado es indicado (esfera roja). El análisis estructural de las variantes usa la estructura cristalina, pdb code: 2R7E, del Protein Data Bank P00451 (Uniprot); 7KWO (p.1698Ile>Thr). Los gráficos moleculares fueron generados aplicando el Missense 3D software (http://missense3d.bc.ic.ac.uk/missense3d/). La estructura del FVIIIa consiste en los dominios A1, A2, A3, C1 y C2. Panel central: vistas en 1er plano de las estructuras 3D, de los residuos Wild type (Wt) y mutados (celeste y rojo, respectivamente). † Dos valores de FVIII:C corresponden a dos pacientes (hermanos). ††Paciente con inhibidor FVIII (alta respuesta, 9.7 BU/dL). ††† Base de Datos de Variantes del *F8*, EAHAD (*European Association for Haemophilia and Allied Disorders*, http://f8-db.eahad.org/), accedida *online* 29/01/2025. B- Panel izquierdo: Electroferograma de la secuenciación de Sanger, mostrando la variante identificada. Centro: vistas 3D. Derecha: Análisis estructural de la variante.

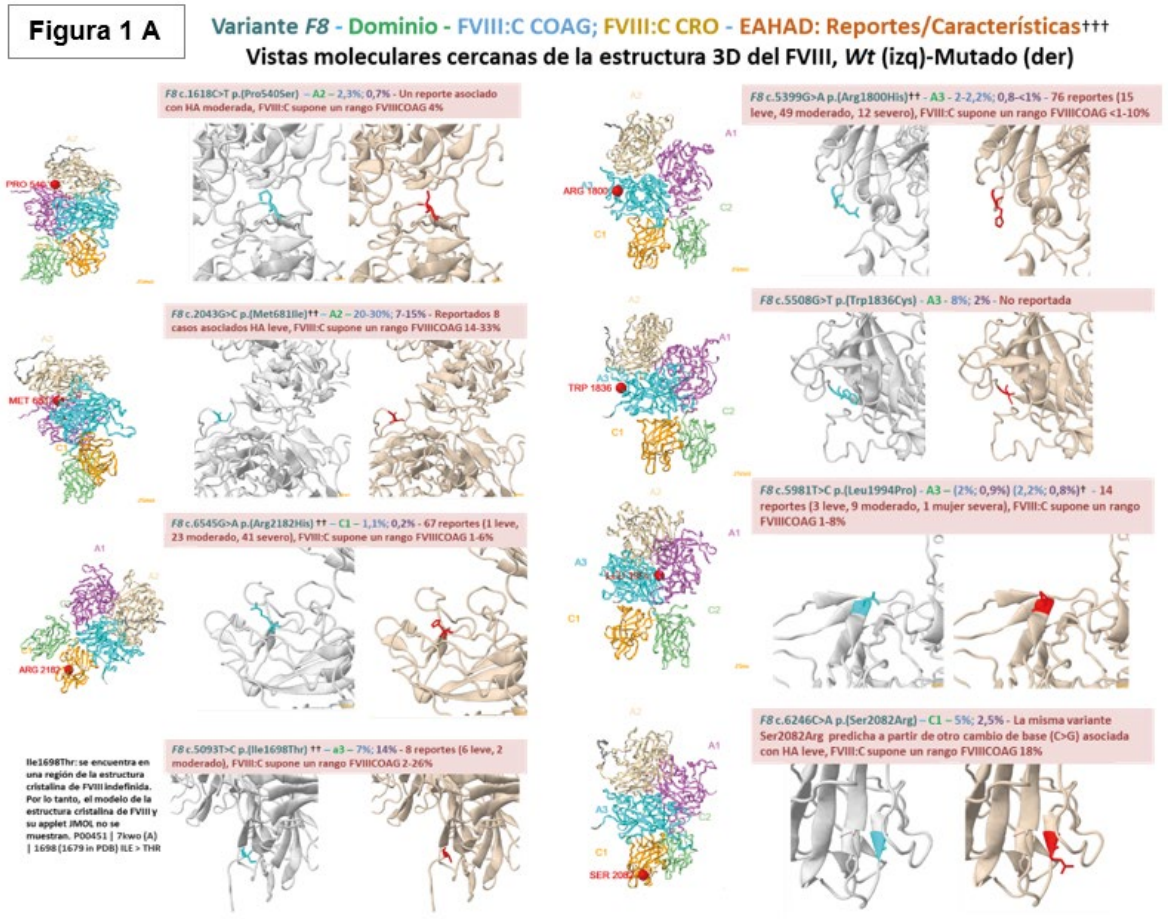


Figura 2. Panel superior: se muestran imágenes obtenidas con el software IGV *(Integrative Genomics Viewer)* sobre los archivos BAM obtenidos mapeados con las secuencias de referencias de *F11*, y *F8*. Sobre la izquierda se muestra la cobertura y profundidad de amplímeros PCR en una de las muestras de un paciente con HA. A la derecha se muestran 3 ejemplos de pacientes con hemofilia en las regiones que presentaron variantes (2 heterocigotas y un homocigota). Panel inferior: el análisis bioinformático de las secuencias obtenidas se realizó en el servidor del ANLIS-Malbrán, mediante el mapeo de las secuencias obtenidas contra el genoma de referencia hg38 utilizando el software BWA y un llamado de variantes del mismo mediante el software GATK. El análisis del archivo de variantes (VCF) se realizó con la plataforma de análisis provista por Genoox Franklin. Se muestran 2 casos como ejemplos de datos obtenidos para variantes en los genes *F5, F2, F11, KLKB1, LRP1* y *CYP4V2*.

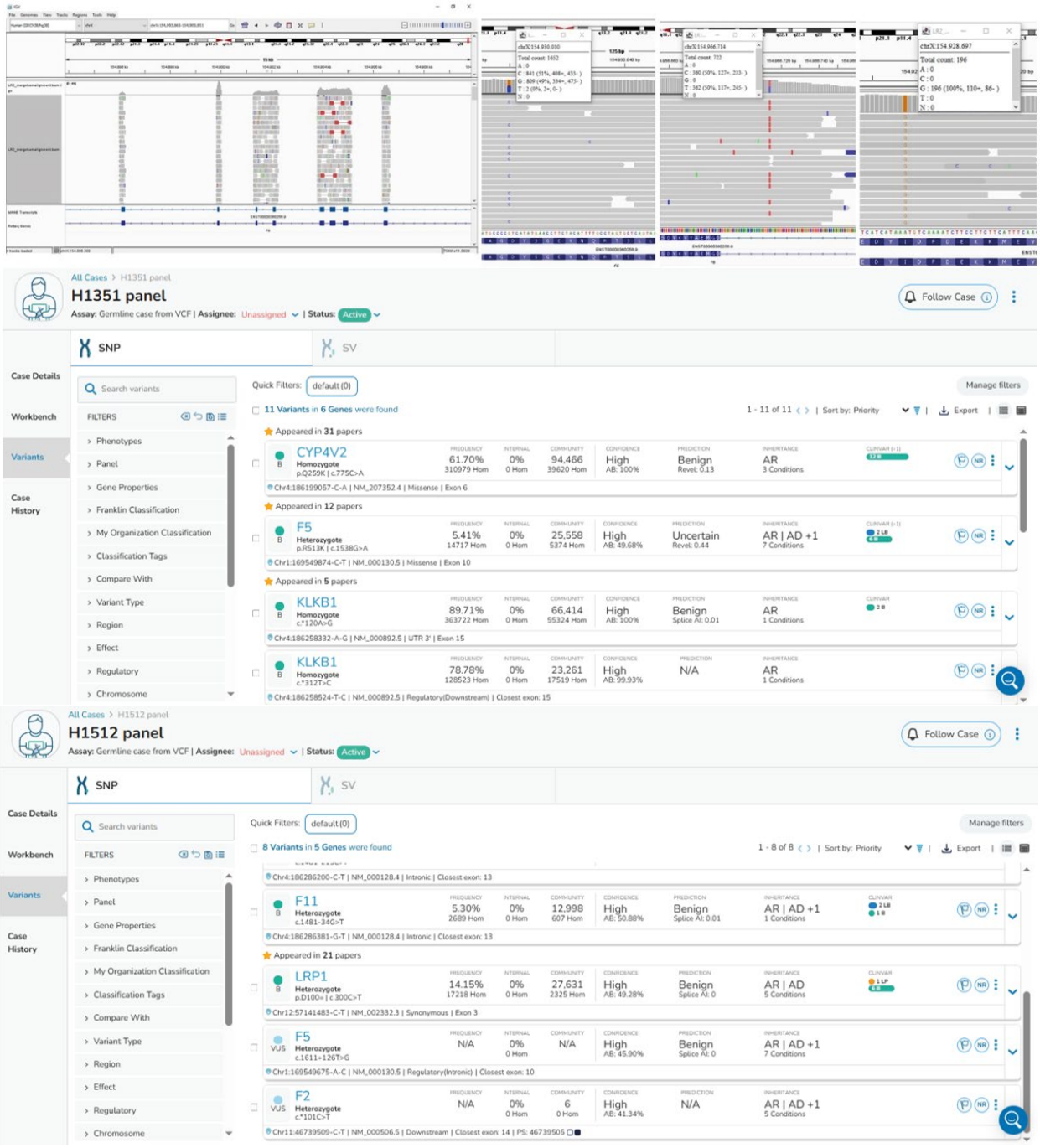


Tabla 1. Características Bioquímicas & Moleculares de una serie de pacientes argentinos con HA que muestran discrepancia en ensayos de FVIII:C

Paciente# Edad#	F8 región / FVIII-Dominio	F8-variante†	Tipo de Variante / ACMG-class††	FVIII:C [%] Coag	FVIII:C [%] Cro	Base de Datos EAHAD F8 †††† Reportes & Características
# 1 53	exón 11 / A2	**c.1618C>T p.(Pro540Ser)**	**Missense / patogénica**	**2.3 HAm**	**0.7 HAs**	1 caso reportado Pro540Ser: moderado. FVIII:C, presume Coag: 4%
# 2 71	exon 13 / A2 exon 14 / B	**c.2043G>C p.(Met681Ile)** c.3864A>C p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Sinónima / benigna	**30 HAl**	**15 HAl**	8 casos reportados Met681Ile: 8 leve. FVIII:C, presume Coag: rango 14-33%
#3 82	exon 14 / a3 intron 3 / A1 intron 13 / A1 exon 14 / B	**c.5093T>C p.(Ile1698Thr)** c.389-9C>T c.2114-100A>G c.3888G>A p.(Leu1296=)	**Missense / patogénica** Intrónica/ benigna Intrónica/pb_ benigna Sinónima / pb_ benigna	**7 HAl**	**14 HAl**	8 casos reportados Ile1698Thr: 6 leve, 2 moderado FVIII:C, presume Coag: rango 2-26%
#4 31	exon 16 / A3 exon 14 / B	**c.5399G>A p.(Arg1800His)** c.3780C>G p.(Asp1260Glu)	**Missense / patogénica** Missense/benigna	**2 HAm**	**0.8 HAs**	76 casos reportados Arg1800His: 15 leves, 49 moderado, 12 severos. FVIII:C presume Coag rango <1-10%
#5 29	exon 16 / A3 exon 14 / B	**c.5399G>A p.(Arg1800His)** c.3780C>G p.(Asp1260Glu)	**Missense / patogénica** Missense/benigna	**2.2 HAm**	**1 HAs**	76 casos reportados Arg1800His: 15 leves, 49 moderado, 12 severos. FVIII:C presume Coag rango <1-10%
#6 54	exon 16 / A3 exon 14 / B	**c.5508G>T p.(Trp1836Cys)** c.3780C>G p.(Ser1288=)	**Missense / probablemente_ patogénica** Sinónima / benigna	**8 HAl**	**2 HAm**	Trp1836Cys no reportada.
#7 56	exon 18 / A3 intron 18 / A3 exon 14/ B	**c.5981T>C p.(Leu1994Pro)** c.5998+91T>A c.3864A>C p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Intrónica/ benigna Sinónima / benigna	**2 HAm**	**0.9 HAs**	14 casos reportados Leu1994Pro: 3 leve, 9 moderado, 1 mujer severa. FVIII:C, presume Coag: rango 1-8%
#8 51	exon 18 / A3 intron 18 / A3 exon 14 / B	**c.5981T>C p.(Leu1994Pro)** c.5998+91T>A c.3864A>C p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Intrónica / benigna Sinónima / benigna	**2.2 HAm**	**0.8 HAs**	14 casos reportados Leu1994Pro: 3 leve, 9 moderado, 1 mujer severa. FVIII:C, presume Coag: rango 1-8%
#9††† 53	exon 21 / C1	**c.6246C>A p.(Ser2082Arg)**	**Missense / patogénica**	**5 Ham**	**2.5 HAm**	La misma variante Ser2082Arg predicha por otro cambio de base (C>G) asociado con HA leve. FVIII:C presume coag 18%
#10 48	exon 23 / C1 exon 14/ B	**c.6545G>A p.(Arg2182His)** c.3864A>C p.(Ser1288=)	**Missense / patogénica** Sinónima / benigna	**1.1 HAm**	**0.2 HAs**	67 casos reportados Arg2182His: 1 leve, 23 moderado, 41 severo. FVIII:C, presume Coag: rango <1-6%

†*Human Genome Variation Society* (HGVS) nomenclatura recomendada; RefSeq *F8*: NG_011403.1; *F8* mRNA: NM_000132.3, Proteína FVIII: NP_000123.1. ††Clasificación de patogenicidad de las variantes recomendada por el ACMG (Richards et al, Genet Med 2015, 17: 405-24): (i) patogénica, (ii) probablemente_ patogénica, (iii) significado incierto, (iv) probablemente _benigna, (v) benigna. La variante asociada a la causa de HA se indica resaltada. ††† Mostró un inhibidor FVIII de alta respuesta (9.7 BU/dL). †††† Pacientes #4-#5 y #7-#8 son hermanos (mismos padres). ††††† Base de datos de Variantes del F8, EAHAD (http://f8-db.eahad.org/), accedida online 29/01/2024.

Ninguno de ellos se asoció previamente con discrepancia de ensayos en EAHAD (nuestros datos pueden revelar cierto grado de clasificación errónea de la gravedad del fenotipo en HA, que puede estar asociado con la rara aplicación de FVIIIcro y también el acervo genético específico regional de nuestra población). En la Tabla 1 se muestra un análisis completo de la correlación entre genotipo y fenotipo.
En base al nivel de factor por ambos ensayos y a la caracterización genotípica y fenotípica de los pacientes se predijo con mayor exactitud y permitió re-categorizar el grado de severidad de la HA asociada a cada paciente individual, para asignar correctamente el tratamiento más adecuado en cada caso específico.
Asimismo, se ajustó un panel compuesto de variantes tipo SNPs en genes modificadores para completar el perfil genético individual en cada uno de los 10 pacientes y mejorar la correlación genotipo-fenotipo. En la Figura 2 se muestran algunos resultados.

Perspectivas y Conclusiones

En cuanto al impacto primario del proyecto, éste se relaciona a la provisión de información valiosa y temprana para el médico hematólogo en el tratamiento de la hemofilia.
El 30% de los pacientes con HA no severa mostraron discrepancias entre los ensayos. Potencialmente, la desestabilización del heterotrímero del FVIIIa y la pérdida prematura de la actividad del cofactor podrían ser inducidas por las variantes sin-sentido halladas en *F8* implicadas en FVIIIcoag/FVIIIcro y, en el caso de FVIIIcro/FVIIIcoag, posiblemente puedan tener un efecto directo sobre la unión del FVIII al vWF. Concluimos que los pacientes con hemofilia no-severa podrían beneficiarse si se incluye el ensayo cromogénico en el diagnóstico y clasificación de la severidad de la hemofilia, y también podría ayudar a individualizar el grupo de pacientes que podrían recibir un tratamiento de reemplazo temprano. Al encontrar discrepancias entre los ensayos, es fundamental hacer el estudio genético ya que ayuda a entender el mecanismo fisio-patogénico de las variantes y su correlación con el fenotipo clínico, contribuyendo a la detección temprana de un grupo de pacientes que requerirían un tratamiento de profilaxis.
El objetivo general a largo plazo del presente Proyecto es elaborar un Protocolo de Análisis Molecular para las personas con hemofilia y sus familias, integrando estos resultados para refinar el diagnóstico fenotípico, interpretando las bases moleculares de la discrepancia en el ensayo de actividad del FVIII:C, para re-categorizar el grado de severidad de la HA asociada a cada paciente individual, para asignar correctamente el tratamiento más adecuado en cada caso específico. Con perspectiva a futuro compilar en una base de datos de acceso público las variantes *missense* discrepantes ya estudiadas en la literatura y en este estudio, con la evidencia específica en cada caso y la severidad asignada.
Asimismo, incorporar factores genéticos modificadores del fenotipo hemofílico de significación regional que le permita al profesional involucrado en su asistencia médica contar con información clave para tomar las mejores decisiones terapéuticas que puedan ofrecerse y de asesoramiento genético en cada caso específico, optimizando así los recursos (siempre limitados) de nuestros sistemas de salud locales.
El valor potencial de este trabajo es que a partir del estudio genético de pacientes con HA de nuestra población (genotipo del *F8* y nuevos marcadores ej., *LRP1, F5, F2, F11, KLKB1, CYP4V2* y *F8*), se logre predecir con mayor precisión el fenotipo de una persona con hemofilia, y en el futuro, al conocer su perfil genético al nacer o lo más tempranamente posible, permita prever las posibles complicaciones clínicas que va a tener y personalizar apropiadamente su tratamiento.

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

Bibliografía

1. Potgieter JJ, Damgaard M, Hillarp A. One-stage vs. chromogenic assays in haemophilia A. European Journal of Haematology 94 Suppl. 77: 38–44.
2. Pavlova A, Delev D, Pezeshkpoor B, y col. Haemophilia A mutations in patients with non-severe phenotype associated with a discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assays. Thromb Haemost 2014; 111: 851–861.
3. Al Moosawi M, Nicolson H, Wong SKW, y col. Treatment changes in hemophilia A with chromogenic factor VIII assay implementation. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Mar 4;7(2):100098. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100098. eCollection 2023
4. Lassalle F, Marmontel O, Zawadzki C, y col. Recurrent F8 and F9 gene variants result from a founder effect in two large French haemophilia cohorts. Haemophilia. 2018 Jul;24(4):e213-e221.
5. Lannoy N, Lambert C, Vikkula M, y col. Overrepresentation of missense mutations in mild hemophilia A patients from Belgium: founder effect or independent occurrence? Thromb Res. 2015 Jun;135(6):1057-63.
6. Marchetti G, Lunghi B, Legnani C, y col. Contribution of low density lipoprotein receptor-related protein genotypes to coagulation factor VIII levels in thrombotic women.
7. Vormittag R, Bencur P, Ay C, y col. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 polymorphism 663 C > T affects clotting factor VIII activity and increases the risk of venous thromboembolism. J ThrombHaemost. 2007 Mar;5(3):497-502.
8. Bittar LF, Siqueira LH, Orsi FA, y col. Genetic variations in sites of affinity between FVIII and LRP1 are not associated with high FVIII levels in venous thromboembolism. Sci Rep. 2015 Mar 18;5:9246.
9. Scanavini D, Legnani C, Lunghi B, y col. The factor VIII D1241E polymorphism is associated with decreased factor VIII activity and not with activated protein C resistance levels. Thromb Haemost. 2005 Mar;93(3):453-6.
10. Lahiri DK, Nuremberg JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. Nucl Acids Res 1991, 19: 5444.
11. Rossetti LC, Radic CP, Candela M, y col. Sixteen novel haemophilia A causative mutations in the first Argentinean series of severe molecular defects. Haematologica. 2007, 92(6): 842-5.
12. Ramanan, R. et al. Implementation and clinical utility of multigene panels for bleeding, platelet, and thrombotic disorders. J. Thromb. Haemost. 23, 2371–2387 (2025).

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

Diagnóstico de laboratorio de la deficiencia de Factor XIII

Laboratory diagnosis of Factor XIII deficiency

Silvina Eliana Annetta.

Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Hospital de Pediatría Prof. Dr. JP Garrahan. CABA, Argentina

eannetta@garrahan.gov.ar

SIMPOSIO. TEMAS DE LABORATORIO POCO FRECUENTES Y MENOS PENSADOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 206-216, 2026

Palabras claves: Factor XIII, Trastornos raros de la coagulación, Diagnóstico de laboratorio.

Keywords: Factor XIII, Rare bleeding disorders, Laboratory diagnosis.

Resumen

El Factor XIII (FXIII) de la coagulación pertenece a la familia de las transglutaminasas y desempeña un papel esencial en la estabilización del coágulo de fibrina. Se encuentra en circulación como una proenzima heterotetramérica. Una vez activado, cataliza la formación de enlaces covalentes isopeptídicos entre los monómeros de fibrina y entre la fibrina y la α2-antiplasmina, confiriendo al coágulo estabilidad mecánica y resistencia a la fibrinólisis. La deficiencia congénita severa de FXIII se hereda de manera autosómica recesiva y suele manifestarse precozmente durante la infancia con una diátesis hemorrágica grave. La deficiencia adquirida puede deberse a procesos autoinmunes o alloinmunes, así como a un consumo aumentado o a una disminución de la síntesis en situaciones patológicas particulares. Las metodologías disponibles para el diagnóstico de laboratorio de la deficiencia de FXIII incluyen ensayos de solubilidad del coágulo, ensayos funcionales de actividad, cuantificación antigénica y estudios genéticos. Una característica diagnóstica central de la deficiencia aislada de FXIII es que no altera las pruebas básicas de coagulación, dado que la acción catalítica del FXIII activado (FXIIIa) tiene lugar luego de la formación del coágulo. Esta particularidad, sumada al acceso limitado a ensayos específicos para su detección en la práctica diaria, dificulta la confirmación diagnóstica de esta deficiencia. En este contexto, resulta fundamental conocer las fortalezas y limitaciones de las metodologías de laboratorio disponibles para el diagnóstico.

Introducción

El FXIII pertenece a la familia de las transglutaminasas y desempeña un papel esencial en la estabilización del coágulo de fibrina. Tras su activación por trombina y calcio, el FXIIIa cataliza la formación de enlaces covalentes γ-glutamil-ε-lisina entre los monómeros de fibrina y entre la fibrina y la α_2-antiplasmina, aumentando la estabilidad mecánica del coágulo y su resistencia a la fibrinólisis. A diferencia de

los factores de la coagulación con actividad proteasa, el FXIII no participa en la generación de trombina ni en la formación inicial de la fibrina. Por ello, en la deficiencia aislada de FXIII, las pruebas básicas de coagulación (TP, APTT y TT) son normales. En consecuencia, ante una sospecha clínica, el diagnóstico requiere la realización de ensayos específicos, comenzando por la evaluación de la actividad funcional del FXIII y complementando, según los resultados obtenidos, con la cuantificación antigénica y otros estudios especializados, incluidos los estudios genéticos[1].

En el año 2011 el Subcomité Científico y de Estandarización de FXIII de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis recomienda un algoritmo para el diagnóstico de laboratorio de la deficiencia de FXIII, cuya implementación es errática debido a desafíos técnicos y presupuestarios. Si bien este algoritmo continúa constituyendo la base del abordaje diagnóstico, la disponibilidad de nuevos ensayos y el mayor conocimiento de las formas adquiridas en las últimas décadas han motivado la actualización de estas recomendaciones[2-4].

El objetivo de esta revisión es analizar los fundamentos metodológicos, las ventajas, las limitaciones y las principales interferencias analíticas de los ensayos disponibles para el diagnóstico de la deficiencia de FXIII, con la finalidad de proporcionar herramientas para su adecuada selección, implementación e interpretación en el laboratorio de hemostasia.

Estructura del Factor XIII

El FXIII plasmático circula principalmente como un heterotetrámero inactivo (FXIII-A_2B_2), con un peso molecular aproximado de 320 kDa y una concentración fisiológica de 20–25 mg/L. [1]. Las subunidades catalíticas A y las subunidades B presentan distinto origen, estructura y función. La subunidad A (FXIII-A) corresponde a la fracción catalítica y posee un peso molecular de aproximadamente 75 kDa. Está codificada en el gen *F13A1* localizado en el cromosoma 6 (6p24-25). Es sintetizada principalmente por células de linaje mieloide, entre ellas megacariocitos, monocitos y macrófagos. Contiene el sitio activo de la enzima, conformado por la tríada catalítica conservada Cys314, His373 y Asp396, responsable de su actividad transglutaminasa[1]. La subunidad B (FXIII-B) actúa como subunidad transportadora y estabilizadora del FXIII-A. Está codificada por el gen *F13B*, localizado en el cromosoma 1 (1q31-32.1). Tiene un peso molecular aproximado de 80 kDa y es sintetizada principalmente por los hepatocitos. Está constituida por diez dominios repetitivos tipo Sushi (también denominados dominios CCP o *complement control protein*), que le confieren una elevada afinidad por la subunidad catalítica. Su principal función es estabilizar el FXIII-A en la circulación y protegerlo de la degradación, contribuyendo además a regular su activación. [1] En el plasma, prácticamente toda la subunidad A circulante se encuentra unida a FXIII-B, mientras que una fracción de FXIII-B circula libre. Esta distribución tiene implicancias para la interpretación de los estudios antigénicos, ya que la disminución de FXIII-A puede acompañarse de una reducción secundaria de FXIII-B, mientras que la deficiencia de FXIII-B determina una disminución de FXIII-A debido a su mayor aclaramiento plasmático[1]. El FXIII plasmático posee una vida media prolongada, aproximadamente de 9–14 días. Este aspecto tiene relevancia para la interpretación de los estudios de laboratorio, ya que la actividad puede permanecer detectable durante varios días después de la administración de plasma, crioprecipitado o concentrados de FXIII y enmascarar una deficiencia basal. Por ello, el momento de la toma de muestra en relación con la terapia de reemplazo debe documentarse y, siempre que sea posible, la evaluación diagnóstica debe realizarse antes de su administración[5,6].

En contraste, el FXIII intracelular está constituido exclusivamente por un homodímero de subunidades A (FXIII-A_2). Esta forma se encuentra principalmente en plaquetas, monocitos y macrófagos. En las plaquetas, el FXIII-A se localiza predominantemente en el citoplasma. Tras la activación plaquetaria, el FXIII-A puede localizarse en la superficie celular y contribuir a la estabilización local del coágulo mediante el entrecruzamiento de fibrina y otras proteínas, además de participar en procesos celulares relacionados con la reparación tisular[1].

Clasificación de las deficiencias

La deficiencia de FXIII puede clasificarse en deficiencia congénita, deficiencia adquirida y, en situaciones particulares, deficiencia combinada secundaria al desarrollo de anticuerpos tras la terapia de reemplazo. Si bien estas entidades pueden compartir el fenotipo hemorrágico, presentan mecanismos

fisiopatológicos, características clínicas y patrones analíticos diferentes.

Deficiencia congénita

La deficiencia congénita de FXIII es un trastorno hemorrágico muy raro, de herencia autosómica recesiva, con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 1 - 3 millones de individuos. [7] En poblaciones con altas tasas de consanguinidad, la frecuencia puede ser considerablemente mayor. Las deficiencias congénitas graves de FXIII suelen manifestarse precozmente, siendo la hemorragia del cordón umbilical una manifestación clínica característica y, en muchos casos, la primera expresión de la enfermedad. Otras manifestaciones incluyen hemorragia del sistema nervioso central, hematomas subcutáneos y musculares, sangrado posoperatorio y alteraciones reproductivas, entre ellas pérdidas gestacionales recurrentes. Estas manifestaciones reflejan la alteración de la estabilización del coágulo y de otros procesos dependientes de la actividad del FXIII[5,6,8].

Desde el punto de vista molecular, la deficiencia congénita se clasifica según la subunidad afectada, lo que determina diferentes patrones antigénicos y funcionales en los ensayos de laboratorio. La deficiencia de la subunidad A representa aproximadamente el 95% de los casos reportados. Está causada por variantes patogénicas en el gen *F13A1*. Las deficiencias de tipo I (defecto cuantitativo) son consecuencia de alteraciones de la síntesis, estabilidad o secreción de la molécula y se caracterizan por una marcada disminución o ausencia de la proteína funcional. En el plasma de estos pacientes, los niveles de actividad de FXIII y el antígeno de FXIII-A están disminuidos. Secundariamente, los niveles de antígeno de FXIII-B libre pueden encontrarse disminuidos, debido a la ausencia o reducción de su asociación con FXIII-A para formar el heterotetrámero[6,8].

Las deficiencias de tipo II (defecto cualitativo) incluyen variantes moleculares en las que la proteína FXIII-A se sintetiza en cantidades normales o discretamente disminuidas, pero presenta alteraciones estructurales que comprometen su actividad catalítica o su activación. Estas variantes pueden afectar el sitio activo, la unión al calcio u otras regiones necesarias para la función de la enzima. Estos casos se caracterizan por una marcada discrepancia entre la actividad funcional disminuida y el nivel de antígeno de FXIII-A relativamente conservado[6,8].

La deficiencia de la subunidad B es una entidad extremadamente rara, causada por variantes patogénicas en el gen *F13B*. La ausencia o marcada reducción de FXIII-B altera la estabilidad del complejo plasmático y aumenta el aclaramiento de FXIII-A, determinando una disminución de su concentración plasmática. Clínicamente, el fenotipo hemorrágico suele ser más leve que el observado en las deficiencias graves de FXIII-A. En el laboratorio se observa una disminución de la actividad de FXIII asociada a una marcada reducción o ausencia del antígeno de FXIII-B, mientras que la interpretación del antígeno de FXIII-A debe realizarse considerando el patrón global de actividad y de las subunidades[6,8].

Deficiencia adquirida

La deficiencia adquirida de FXIII comprende mecanismos fisiopatológicos diferentes y puede clasificarse, de manera general, en formas mediadas por autoanticuerpos y formas secundarias a una disminución de la síntesis, un aumento del consumo o una combinación de estos mecanismos[9,10].

La deficiencia adquirida de origen autoinmune se caracteriza por el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra el FXIII, predominantemente contra la subunidad FXIII-A y, con menor frecuencia, contra FXIII-B. Estos anticuerpos pueden ejercer un efecto neutralizante, interfiriendo con la activación o con la actividad catalítica de FXIII-A, o un efecto no neutralizante, favoreciendo su eliminación de la circulación. Los anticuerpos dirigidos contra FXIII-B son no neutralizantes y pueden alterar la estabilidad del complejo y favorecer el aclaramiento de FXIII-A. Clínicamente, suelen presentarse en pacientes sin antecedentes hemorrágicos personales o familiares, y que desarrollan de manera abrupta una diátesis hemorrágica, con hematomas espontáneos extensos y otros sangrados de gravedad variable. Puede asociarse con enfermedades autoinmunes, neoplasias, determinados fármacos y otras condiciones subyacentes[9,10].

La deficiencia adquirida secundaria a disminución de la síntesis o aumento del consumo puede ocurrir en el contexto de enfermedades sistémicas graves. Se ha descrito en situaciones como cirugía mayor y trauma, enfermedades inflamatorias, leucemias y otras enfermedades hematológicas, infecciones graves y sepsis. En estos casos, la disminución de la

actividad de FXIII puede formar parte de una alteración hemostática más amplia y no necesariamente constituye un defecto aislado del FXIII[6,10].

Deficiencia combinada

En situaciones particulares puede coexistir una deficiencia congénita de FXIII-A o FXIII-B con el desarrollo de alloanticuerpos luego de la terapia de reemplazo. Estos anticuerpos pueden neutralizar o acelerar la eliminación de la proteína administrada y producir una disminución adicional de la actividad de FXIII, dificultando la interpretación de los estudios funcionales y antigénicos. Esta situación debe diferenciarse de la deficiencia adquirida autoinmune, en la que los anticuerpos se desarrollan contra una proteína endógena en un individuo sin una deficiencia congénita previamente establecida[9].

Diagnóstico de laboratorio

La sospecha diagnóstica debe surgir de la evaluación clínica, particularmente ante manifestaciones como sangrado tardío del cordón umbilical o posterior a procedimientos, hemorragia intracraneal espontánea en pediatría o pérdidas gestacionales recurrentes, en combinación con pruebas básicas de coagulación normales[2,6].

Para asegurar la confiabilidad del diagnóstico de la deficiencia de FXIII el laboratorio de hemostasia debe ejercer un control estricto sobre todo el proceso. Cualquier desviación en la preparación de la muestra, las condiciones de reacción o la calibración del sistema puede afectar el resultado obtenido y, por lo tanto, su interpretación clínica.

Variables preanalíticas

- **Obtención de la muestra y anticoagulante:** La punción venosa debe realizarse de manera limpia. Se debe utilizar citrato de sodio trisódico al 3,2% (0,109 M), en una proporción de 9 volúmenes de sangre por 1 volumen de anticoagulante[4,8].
- **Preparación del plasma pobre en plaquetas (PPP):** Para los ensayos de actividad de FXIII se debe obtener un plasma pobre en plaquetas con un recuento plaquetario inferior a 10.000/µL mediante doble centrifugación para minimizar la contribución del FXIII-A intracelular. *Consideración importante:* La presencia de un número significativo de plaquetas residuales puede adquirir relevancia si la muestra es sometida a congelación y descongelación, ya que la lisis plaquetaria puede liberar FXIII-A intracelular al plasma. Esto puede incrementar artificialmente la actividad medida y, potencialmente, enmascarar una deficiencia de FXIII[4,8].
- **Estabilidad y almacenamiento:** El plasma citratado para la medición de actividad de FXIII es estable a temperatura ambiente (18 - 25 °C) por un máximo de 4 horas. Cuando el ensayo no se realiza inmediatamente, el plasma debe separarse adecuadamente y congelarse en alícuotas, evitando ciclos repetidos de congelación y descongelación. Las condiciones y tiempos de almacenamiento deben ajustarse a las recomendaciones del método y del fabricante[4,8].
- **Interferencias físicas de la muestra:** Los ensayos funcionales basados en la detección espectrofotométrica a 340 nm mediante el consumo de NADH o NADPH pueden ser susceptibles a interferencias ópticas asociadas con hemólisis, ictericia y lipemia. La magnitud del efecto depende del método y de las características de la muestra, por lo que estas interferencias deben evaluarse de acuerdo con los criterios de aceptación establecidos para cada ensayo[4,8].

Métodos diagnósticos

Ensayo de solubilidad del coágulo

Históricamente, el tamizaje de la deficiencia de FXIII se ha realizado mediante ensayos semicuantitativos de solubilidad del coágulo en agentes desnaturalizantes o caotrópicos, como urea, ácido monocloroacético o soluciones ácidas. El principio es simple: se induce la formación del coágulo y posteriormente se lo expone a un agente desestabilizante; en ausencia de FXIII el coágulo carece de un entrecruzamiento adecuado de la fibrina, por lo tanto, su estabilidad es menor y puede producirse su solubilización[2-4,8,11]. Estas pruebas son económicas, simples y no requieren infraestructura ni reactivos especializados. Sin embargo, a pesar de su bajo costo y simplicidad, presentan importantes limitaciones metodológicas:[4,8,11]

- **Baja sensibilidad:** Las pruebas de solubilidad detectan fundamentalmente deficiencias graves de FXIII, por lo que un resultado normal no excluye una deficiencia de FXIII[2,4,8,11].
- **Falta de estandarización:** Las variables preanalíticas y analíticas, entre ellas la concentración y fuente de trombina, la composición y concentración del

agente desnaturalizante, el tiempo de incubación y la interpretación visual del grado de solubilización; generan variabilidad entre laboratorios[4,8,11].

- **Interferencia por tratamiento de reemplazo:** La presencia de pequeñas cantidades residuales de FXIII (debido a su vida media prolongada) aportadas por productos derivados del plasma o concentrados específicos puede ser suficiente para estabilizar el coágulo y producir un resultado normal, incluso en pacientes con una deficiencia grave. Por ello, los antecedentes de tratamiento de reemplazo deben considerarse al interpretar el resultado[4,11].
- **Posibilidad de resultados falsamente negativos:** Factores relacionados con la composición del coágulo pueden modificar su resistencia y disminuir la capacidad del ensayo para detectar una deficiencia de FXIII. En particular, concentraciones elevadas de fibrinógeno pueden retardar la solubilización y enmascarar deficiencias graves[4,8,11].

Las recomendaciones internacionales desaconsejan utilizar las pruebas de solubilidad del coágulo como método de tamizaje o como prueba diagnóstica única debido a su limitada sensibilidad y a la ausencia de una adecuada estandarización, siendo los ensayos funcionales cuantitativos de actividad de FXIII el método de primera línea para la evaluación de una posible deficiencia del mismo. No obstante, en determinados contextos, especialmente cuando no se dispone de ensayos funcionales cuantitativos, la prueba de solubilidad puede conservar un valor orientativo como herramienta inicial. En estos casos, sus limitaciones deben ser explícitamente reconocidas: un resultado negativo no excluye una deficiencia de FXIII. Ante una sospecha clínica elevada y un resultado de solubilidad negativo, la muestra debe derivarse para la realización de un ensayo funcional cuantitativo[2,4,8,11].

Ensayos cuantitativos de actividad funcional (primera línea) (Tabla 1)

Los algoritmos diagnósticos recomiendan la evaluación cuantitativa de la actividad de FXIII como estudio funcional inicial ante la sospecha de una deficiencia. Los métodos disponibles incluyen ensayos de liberación de amonio, ensayos de incorporación de aminas y métodos fluorogénicos basados en la actividad isopeptidasa del FXIIIa[2-4,8,11].

A. Ensayos espectrofotométricos directos (liberación de amonio)[4,11]

Los ensayos de liberación de amonio constituyen los métodos funcionales cuantitativos más utilizados en los laboratorios de hemostasia y presentan la ventaja de poder adaptarse a analizadores automatizados [4,11].

Tabla 1. Ensayos funcionales: fundamento, desempeño analítico y características.

Ensayos funcionales/ Fundamento	Equipo comercial (fabricante)	Automatización	Corrección del amonio endógeno	Características analíticas	Utilidad principal	Disponibilidad comercial en Argentina
Liberación de amonio (GLDH/NADH)	Berichrom® Factor XIII — Siemens Healthineers (Alemania) (10,11)	Sí	Blanco de muestra no incorporado por el fabricante. Puede realizarse externamente con iodoacetamida	CV: 2,5–2,9%; LoD/LoQ: NI; rango de medición: 5,5–150%	Ensayo funcional automatizado	Sí
Liberación de amonio (GLDH/NADPH)	TECHNOCHROM® FXIII — Technoclone (Austria) (10,15)	Sí	Blanco de muestra con iodoacetamida incorporado por el fabricante	CV: NI; LoD: 0,6%; LoQ: NI; linealidad: hasta 300%	Ensayo funcional automatizado con corrección integrada	No
Liberación de amonio (GLDH/NADPH)	BIOPHEN™ Factor XIII — Hyphen BioMed (Francia) (12,16)	Sí	Blanco de muestra no especificado por el fabricante	CV intra: 2,7–4,9%; CV inter: 1,5–1,9%; LoD: <0,5%; LoQ: NI; linealidad: 5–150%; rango de medición: ≈5–300%	Ensayo funcional automatizado	No
Incorporación de sustrato biotinilado en fase sólida	FXIII-CovTest — Covalab (Francia) (13,17)	No*	No aplica	CV: NI; LoD/LoQ: NI; linealidad/rango: NI	Determinación colorimétrica de la actividad de FXIII. Investigación	No
Actividad isopeptidasa con detección fluorogénica	TECHNOFLUOR® FXIII Activity — Technoclone (Austria), Ceveron® s100 (15,19)	Sí	No aplica	CV intra: 3,1–4,9%; CV entre series: 4,1–9,2%; LoD: 0,8%; LoQ: NI; rango lineal: 1–150%	Determinación funcional cuantitativa automatizada de la actividad de FXIII.	No
Actividad isopeptidasa con detección fluorogénica	ZediXcite 330/418 Fluorogenic FXIII-Assay Kit — Zedira (Alemania) (14,18)	Adaptable**	No aplica	CV: NI; LoD/LoQ: NI; linealidad/rango: NI	Determinación fluorogénica de la actividad de FXIII. Investigación y caracterización funcional	No

* Formato microplaca; no diseñado como ensayo automatizado de rutina en analizadores de coagulación.

** Se ha descrito su adaptación a plataformas automatizadas; el producto comercial está destinado a investigación y desarrollo.

CV: coeficiente de variación; LoD: límite de detección; LoQ: límite de cuantificación; NI: no informado por el fabricante.

- **Principio:** El FXIII presente en la muestra es activado *in vitro*, generalmente mediante trombina y calcio. El FXIIIa cataliza la transferencia de un grupo acilo desde un sustrato sintético donante de glutamina hacia una amina aceptora, como la glicina-etil-éster. Como consecuencia de esta reacción se libera amonio (NH_4^+). El amonio generado es cuantificado mediante una reacción acoplada catalizada por glutamato deshidrogenasa (GLDH), en la que se consume NADH o NADPH. La disminución de la absorbancia a 340 nm es proporcional, dentro del intervalo analítico del ensayo, a la cantidad de amonio generado y, por lo tanto, a la actividad de FXIII presente en la muestra[4,11].
- **Interferencias y corrección mediante blanco de muestra:** Un desafío analítico importante de los ensayos de liberación de amonio es que parte de la señal puede ser independiente de la actividad de FXIIIa. El plasma puede generar o consumir amonio mediante reacciones secundarias y, por lo tanto, contribuir a la señal medida. Esta interferencia adquiere especial importancia cuando la actividad de FXIII es baja, ya que una pequeña señal inespecífica puede producir una sobreestimación clínicamente significativa de la actividad[4,11].

Para corregir este efecto, las recomendaciones metodológicas establecen la utilización de un blanco de muestra, que puede estar incorporado en el sistema comercial o requerir una preparación específica por parte del laboratorio. La iodoacetamida puede utilizarse para inhibir la actividad catalítica de FXIIIa en el blanco de muestra mediante la modificación irreversible de la Cys314 del sitio activo. De esta manera, la señal obtenida en presencia de iodoacetamida representa la contribución de las reacciones independientes de FXIIIa y puede sustraerse de la señal obtenida en la determinación de la muestra[4,11].

La diferencia entre ambas mediciones permite obtener una estimación más específica de la actividad de FXIII. Este procedimiento es particularmente relevante en el rango bajo de actividad, en el que la ausencia de corrección puede conducir a una sobreestimación y dificultar la detección de deficiencias graves. Por este motivo, el conocimiento del principio analítico y de la estrategia de corrección utilizada por cada reactivo resulta indispensable para la correcta interpretación de los resultados. Los ensayos espectrofotométricos de liberación de amonio comparten este principio general, pero pueden diferir en el diseño del sustrato, el sistema de activación, la reacción acoplada, la utilización de NADH o NADPH, la estrategia de corrección del blanco y el intervalo analítico[4,11-13].

Otras interferencias pueden relacionarse con las características ópticas de la muestra. La hemólisis, la ictericia y la lipemia pueden afectar las mediciones espectrofotométricas y deben evaluarse de acuerdo con los criterios de interferencia establecidos para cada plataforma y reactivo[4,11].

B. Ensayos de incorporación de aminas

Estos métodos cuantifican directamente la actividad transglutaminasa del FXIIIa mediante la formación de enlaces isopeptídicos entre un residuo de glutamina de un sustrato proteico o peptídico y una amina primaria. Según el diseño del ensayo, puede utilizarse una amina marcada que se incorpora a un sustrato donante de glutamina o, alternativamente, un sustrato peptídico marcado que se incorpora a una amina inmovilizada. La cantidad de producto formado se determina mediante el sistema de detección correspondiente, generalmente colorimétrico o fluorométrico, y es proporcional a la actividad de FXIIIa presente en la muestra[4,14,15].

Ventaja: Estos métodos pueden alcanzar una sensibilidad superior a la de los ensayos de liberación de amonio y permiten detectar actividades muy bajas de FXIII. Sin embargo, la sensibilidad analítica no debe equipararse directamente con el rendimiento diagnóstico, ya que estos métodos presentan diferencias importantes en su estandarización, diseño analítico y aplicabilidad clínica[4,14,15].

Además, los ensayos de incorporación de aminas suelen requerir etapas de separación y/o lavado, por lo que son más laboriosos y menos automatizables que los métodos cinéticos de liberación de amonio. Por estas características, su utilización en los laboratorios clínicos de rutina es escasa y suele estar limitada a laboratorios de investigación[4,14,15].

C. Ensayos fluorogénicos basados en actividad isopeptidasa

Estos métodos cuantifican la actividad isopeptidasa del FXIIIa mediante sustratos fluorogénicos que contienen un fluoróforo y un grupo apagador (quencher). La hidrólisis del sustrato dependiente de FXIIIa separa el quencher y produce un aumento de fluorescencia proporcional a la actividad

Tabla 2. Ensayos antigénicos: fundamento, desempeño analítico y características.

Ensayos antigénicos	Fundamento	Equipo comercial (fabricante)	Automatizable	Características analíticas	Utilidad principal	Disponibilidad comercial en Argentina
FXIII-A	ELISA tipo sándwich	ZYMUTEST™ Factor XIII-A — Hyphen BioMed (Francia) (16,20)[1]	No	CV intra: 3–8%; CV inter: 5–10%; umbral de detección: <10%; LoQ: NI; linealidad/rango: NI	Cuantificación de FXIII-A y caracterización de deficiencias cuantitativas	No
FXIII-A	Inmunoturbidimetría con partículas de látex	HemosIL® Factor XIII Antigen — Instrumentation Laboratory/ Werfen (EE.UU.) (20,21)[2]	Sí	CV intra: 2,9–4,5%; CV total: 3,5–5,5%; LoD: 2,5%; LoQ: NI; linealidad: 15–150%	Cuantificación con partículas de látex de FXIII-A	Sí
FXIII total plasmático (complejo FXIII-A_2B_2)	Inmunoturbidimetría	K-ASSAY® Factor XIII — Kamiya Biomedical (EE.UU.) (20,22)[3]	Sí	CV intra: 2,44–2,99%; LoD/LoQ: NI; rango: 4,3–129%; linealidad: NI	Cuantificación automatizada del antígeno de FXIII plasmático (complejo FXIII-A_2B_2)	Sí

CV: coeficiente de variación; LoD: límite de detección; LoQ: límite de cuantificación; NI: no informado por el fabricante.

enzimática. Este principio se utiliza tanto en formatos destinados a investigación como en sistemas automatizados para analizadores de coagulación[3,15,20].

Ensayos antigénicos: caracterización de la deficiencia (Tabla 2)

Una vez demostrada una disminución de la actividad funcional de FXIII, la cuantificación antigénica de sus subunidades constituye una herramienta fundamental para caracterizar el defecto y establecer si existe concordancia entre la actividad funcional y la cantidad de proteína presente. Estos estudios se realizan mediante inmunoensayos, principalmente ELISA, inmunoensayos basados en partículas de látex o inmunoturbidimetría[2-6,8].

Los ensayos antigénicos son útiles para:

- **Caracterizar la subunidad afectada:** La determinación de FXIII-A y FXIII-B permite diferenciar los patrones compatibles con deficiencia de una u otra subunidad[2-6,8].
- **Diferenciar defectos cuantitativos de cualitativos de FXIII-A:** La comparación entre actividad funcional y antígeno de FXIII-A permite identificar patrones compatibles con una disminución de la cantidad de proteína (defecto cuantitativo) o con la presencia de una proteína antigénicamente conservada pero funcionalmente alterada (defecto cualitativo)[2-6,8].

Tipos de ensayos antigénicos

De acuerdo con el abordaje diagnóstico recomendado para la deficiencia de FXIII, la selección de los ensayos antigénicos debe realizarse en función de los resultados funcionales y de la sospecha diagnóstica. Las determinaciones disponibles incluyen:[2-6,8]

Antígeno de FXIII-A_2B_2 (complejo tetramérico): permite evaluar la concentración plasmática del complejo completo y puede contribuir a la caracterización de alteraciones cuantitativas del FXIII plasmático[2-6,8].

Antígeno de la subunidad FXIII-A: permite determinar la cantidad de FXIII-A presente en el plasma y es particularmente útil para diferenciar un defecto cuantitativo de uno cualitativo cuando se interpreta conjuntamente con la actividad funcional[2-6,8].

Antígeno de la subunidad FXIII-B: permite evaluar la concentración de la subunidad transportadora y estabilizadora. Su determinación es especialmente relevante cuando se sospecha una deficiencia de FXIII-B[2-6,8].

Antígeno de FXIII-A en plaquetas: puede utilizarse como estudio complementario en determinadas situaciones para caracterizar la presencia de FXIII-A intracelular. Su determinación puede contribuir a diferenciar alteraciones de la forma plasmática de FXIII-A de aquéllas que también afectan su expresión intracelular[1-6].

Clasificación diagnóstica según los resultados: La interpretación conjunta de la actividad funcional y de los niveles antigénicos permite establecer diferentes patrones:[2-6,8]

Deficiencia de FXIII-A tipo I (cuantitativa): se caracteriza por una disminución concomitante de la actividad funcional y del antígeno de FXIII-A, compatible con una reducción de la cantidad de proteína disponible[2,6].

Deficiencia de FXIII-A tipo II (cualitativa): se caracteriza por una disminución marcada de la actividad funcional con niveles de antígeno de FXIII-A relativamente conservados, lo que indica la presencia de una proteína antigénicamente detectable, pero con actividad funcional alterada[2,6].

Deficiencia de FXIII-B: se caracteriza por una marcada disminución o ausencia del antígeno de FXIII-B, habitualmente acompañada de una reducción de la concentración plasmática de FXIII-A como consecuencia de la pérdida de estabilidad y del aumento del aclaramiento de FXIII-A. La actividad funcional también se encuentra disminuida, aunque su magnitud puede variar[2,6].

La interpretación de estos patrones debe realizarse conjuntamente con la actividad funcional, los antecedentes clínicos y, cuando corresponda, otros estudios especializados. En las formas congénitas, los hallazgos antigénicos pueden orientar hacia el estudio molecular de F13A1 o F13B. En las formas adquiridas, la discordancia entre actividad y antígeno puede aportar información relevante para sospechar mecanismos inmunológicos, aunque la caracterización de autoanticuerpos requiere estudios específicos[2-6,8].

Ensayos adicionales

El análisis del entrecruzamiento de las cadenas de fibrina mediante técnicas como SDS-PAGE puede utilizarse para estudiar la formación de enlaces cruzados dependientes de FXIIIa y caracterizar determinadas alteraciones funcionales. Estos procedimientos son principalmente herramientas especializadas o de investigación y no forman parte del diagnóstico rutinario de la deficiencia de FXIII[4].

Estudio molecular

El estudio molecular permite identificar variantes patogénicas en los genes F13A1 o F13B y confirmar el diagnóstico de una deficiencia congénita de FXIII. Su utilidad es particularmente relevante para la caracterización definitiva del defecto, el asesoramiento genético y, en determinados casos, para establecer correlaciones genotipo-fenotipo[2,6].

Diagnóstico de las deficiencias adquiridas de FXIII: identificación de anticuerpos

Una vez demostrada una disminución de la actividad de FXIII, debe establecerse si la misma corresponde a una deficiencia congénita o adquirida. En este contexto, la evaluación debe considerar la presencia de anticuerpos dirigidos contra FXIII, que pueden actuar como inhibidores de su actividad (neutralizantes) o asociarse con mecanismos que favorecen su eliminación de la circulación (no neutralizantes)[9,10].

Evaluación de anticuerpos neutralizantes

El primer paso ante una actividad disminuida de FXIII es investigar la presencia de un inhibidor mediante un estudio de mezcla 1:1. El plasma del paciente se mezcla con un pool de plasma normal y se determina la actividad de FXIII de la mezcla. La comparación del resultado obtenido con la actividad esperada permite evaluar si existe un inhibidor capaz de interferir con la actividad del FXIII del pool de plasma normal[9,10].

La falta de corrección de la actividad en la mezcla orienta hacia la presencia de anticuerpos con capacidad neutralizante. Estos pueden corresponder a autoanticuerpos o alloanticuerpos dirigidos contra el FXIII. El hallazgo debe interpretarse en conjunto con la historia clínica, los resultados de la actividad y el antígeno y las características del método funcional utilizado[9,10].

Cuando se demuestra un efecto inhibitorio, puede realizarse la cuantificación del inhibidor mediante un ensayo funcional de titulación, expresando los resultados en unidades Bethesda (BU). Esta determinación permite estimar la potencia inhibitoria y facilita la caracterización y el seguimiento[9,10].

En casos particulares, pueden emplearse técnicas para profundizar la caracterización del anticuerpo, entre ellas la determinación de la IC50, la resonancia de plasmón superficial (SPR) y técnicas bioquímicas como SDS-PAGE. Estas metodologías permiten estudiar diferentes aspectos de la interacción entre el anticuerpo y el FXIII, pero corresponden a procedimientos especializados y no constituyen estudios de rutina[9,10].

Evaluación de anticuerpos no neutralizantes

La corrección de la actividad en el estudio de mezcla tampoco excluye completamente un mecanismo inmunológico. Algunos anticuerpos pueden unirse a FXIII sin inhibir directamente su actividad funcional y acelerar su eliminación de la circulación[9,10]. Por este motivo, en pacientes con sospecha clínica de una deficiencia adquirida, particularmente cuando los hallazgos funcionales y antigénicos no permiten explicar adecuadamente la disminución de FXIII, puede investigarse la presencia de anticuerpos no neutralizantes mediante ensayos inmunológicos, como ELISA, complementados, en casos seleccionados, con estudios de aclaramiento[9,10].

Los estudios de aclaramiento permiten evaluar indirectamente si existe una eliminación acelerada del FXIII de la circulación. Estos procedimientos son estudios especializados y su utilización debe reservarse para situaciones en las que exista una sospecha fundada de un mecanismo inmunológico no demostrado mediante las pruebas funcionales convencionales[9,10].

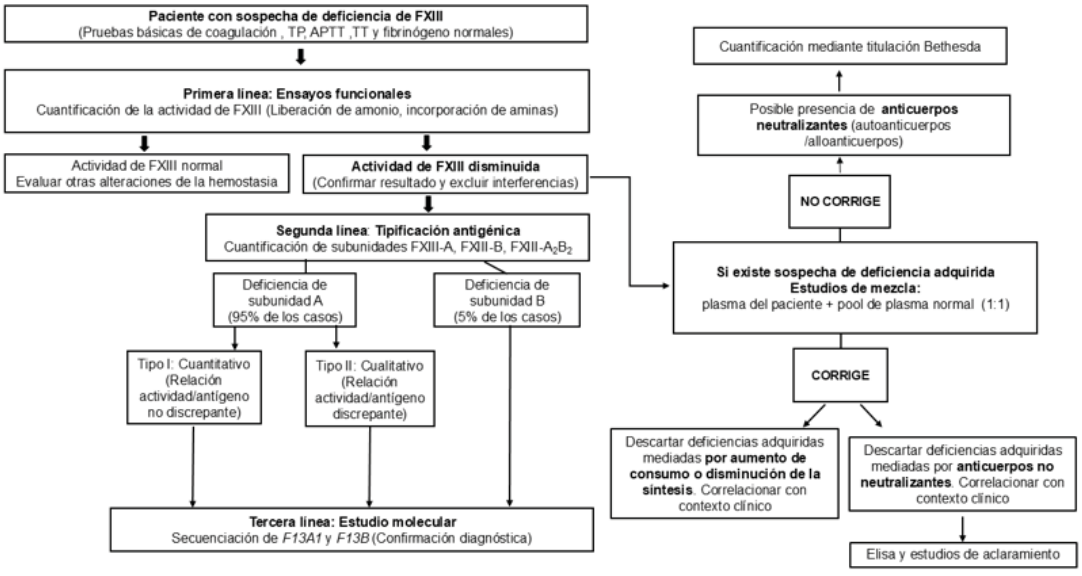
Disponibilidad y desafíos en Argentina

En Argentina, la implementación de metodologías específicas para la determinación de FXIII es limitada y se concentra en escasos laboratorios especializados. Esta situación puede estar relacionada con la escasa disponibilidad de los reactivos comerciales en el país, con el bajo volumen de solicitudes, el elevado costo por cada determinación, la estabilidad limitada de algunos reactivos tras su apertura y la necesidad de contar con plataformas analíticas específicas. El ensayo de solubilidad en urea continúa utilizándose como una estrategia diagnóstica por su amplia disponibilidad y bajo costo, a pesar de sus limitaciones y una pobre sensibilidad. En este contexto, resulta particularmente importante optimizar los criterios de sospecha clínica y fortalecer las redes de derivación hacia centros con acceso a metodologías específicas para optimizar el diagnóstico de estos pacientes.

Conclusiones

La deficiencia de FXIII continúa siendo un desafío diagnóstico debido a que, cuando se presenta en forma aislada, no altera las pruebas básicas de coagulación. Por este motivo, su identificación requiere un alto índice de sospecha clínica y el acceso a ensayos específicos.

La determinación cuantitativa de la actividad de FXIII constituye el estudio de primera línea. Cuando la actividad está disminuida, la caracterización antigénica de FXIII-A, FXIII-B y, cuando esté disponible, del complejo FXIII-A_2B_2 permite orientar la clasificación del defecto y seleccionar los estudios posteriores. En las formas congénitas, los hallazgos funcionales y antigénicos pueden complementarse con el estudio molecular; en las deficiencias adquiridas, las pruebas de mezcla y la investigación dirigida de anticuerpos permiten diferenciar mecanismos neutralizantes y no neutralizantes.



La interpretación de los resultados debe considerar las variables preanalíticas, las limitaciones analíticas de cada metodología, y si existe el antecedente de terapia de reemplazo, particularmente por la vida media prolongada del FXIII. Un abordaje escalonado que integre la información clínica con los estudios funcionales, antigénicos, inmunológicos y genéticos permite optimizar la confirmación y caracterización de la deficiencia.

En Argentina, el acceso limitado a ensayos específicos favorece el subdiagnóstico y retrasa el tratamiento adecuado. Fortalecer los criterios de sospecha y las redes de derivación hacia laboratorios con metodologías específicas resulta fundamental para mejorar el diagnóstico de la deficiencia de FXIII.

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

Bibliografía

1. Komáromi I, Bagoly Z, Muszbek L. Factor XIII: novel structural and functional aspects. J Thromb Haemost. 2011;9(1):9-20. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04070.x.
2. Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariëns RAS, Muszbek L; Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. J Thromb Haemost. 2011;9(7):1404-1406. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04315.x.
3. Schroeder V. Laboratory assessment of coagulation factor XIII. Hamostaseologie. 2020;40(4):467-471. doi:10.1055/a-1181-0327.
4. Durda MA, Wolberg AS, Kerlin BA. State of the art in factor XIII laboratory assessment. Transfus Apher Sci. 2018;57(6):700-704. doi:10.1016/j.transci.2018.07.006.
5. Dorgalaleh A, Jozdani S, Kiani Zadeh M. Factor XIII deficiency: laboratory, molecular, and clinical aspects. Semin Thromb Hemost. 2025;51(2):155-169. doi:10.1055/s-0044-1796673.
6. Muszbek L, Katona É. Diagnosis and management of congenital and acquired FXIII deficiencies. Semin Thromb Hemost. 2016;42(4):429-439. doi:10.1055/s-0036-1572326.
7. Orphanet. Deficiencia congénita del factor XIII [Internet]. París: INSERM; actualización febrero 2025 [citado 2026 Ago 17]. Disponible en: https://www.orpha.net/es/disease/detail/331
8. Karimi M, Peyvandi F, Naderi M, Shapiro A. Factor XIII deficiency diagnosis: challenges and tools. Int J Lab Hematol. 2018;40(1):3-11. doi:10.1111/ijlh.12756.
9. 9. Muszbek L, Pénzes K, Katona É. Auto- and alloantibodies against factor XIII: laboratory diagnosis and clinical consequences. J Thromb Haemost. 2018;16(5):822-832. doi:10.1111/jth.13982.
10. Ichinose A. Immune-related and non-immune-related acquired factor XIII deficiency. Semin Thromb Hemost. 2026;52(3):280-303. doi:10.1055/a-2633-0027.
11. Lawrie AS, Green L, Mackie IJ, Liesner R, Machin SJ, Peyvandi F. Factor XIII--an under diagnosed deficiency--are we using the right assays? J Thromb Haemost. 2010;8(11):2478-2482. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04028.x.
12. Cini M, Legnani C, Frascaro M, et al. Measurement of factor XIII (FXIII) activity by an automatic ammonia release assay using iodoacetamide blank-procedure: no more overestimation in the low activity range and better detection of severe FXIII deficiencies. Clin Chem Lab Med. 2016;54(5):805-809. doi:10.1515/cclm-2015-0547.
13. Savard P, Leguy-Seguin V, Chavy C, et al. Iodoacetamide blank compensation in FXIII functional assays: Is it still necessary? Int J Lab Hematol. 2023;45(6):969-971. doi:10.1111/ijlh.14111.
14. Hitomi K, Kitamura M, Perez Alea M, Ceylan I, Thomas V, El Alaoui S. A specific colorimetric assay for measuring transglutaminase 1 and factor XIII activities. Anal Biochem. 2009;394(2):281-283. doi:10.1016/j.ab.2009.07.039.
15. Oertel K, Hunfeld A, Specker E, Reiff C, Seitz R, Pasternack R, Dodt J. A highly sensitive fluorometric assay for determination of human coagulation factor XIII in plasma. Anal Biochem. 2007;367(2):152-158. doi:10.1016/j.ab.2007.05.011.
16. Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH. Factor XIII: TECHNOFLUOR FXIII Activity and TECHNOCHROM FXIII [Internet]. Vienna: Technoclone; [cited 2026 Aug 14]. Available from: https://www.technoclone.com/en/product/factor-xiii
17. HYPHEN BioMed. Bleeding disorders: Factor XIII

products [Internet]. Neuville-sur-Oise: HYPHEN BioMed; [cited 2026 Aug 13]. Available from: https://www.hyphen-biomed.com/products/bleeding-disorders

18. Covalab. Specific Plasmatic Transglutaminase (Factor XIII/FXIII) Colorimetric Microassay Kit: FXIII-CovTest [Internet]. Bron: Covalab; [cited 2026 Aug 13]. Available from: https://www.covalab.com/eu/catalog/product/view/id/308238/
19. Zedira GmbH. ZediXcite 330/418 Fluorogenic FXIII-Assay Kit [Internet]. Darmstadt: Zedira; [cited 2026 Aug 13]. Available from: https://zedira.com/Assays-and-Substrates/Transglutaminase-fluorogenic-Activity-Assay/ZediXcite-Fluorogenic-FXIII-Assay-Kit_F001
20. Leitner M, Büchold C, Pasternack R, Binder NB, Moore GW. Clinical validation of an automated fluorogenic factor XIII activity assay based on isopeptidase activity. Int J Mol Sci. 2021;22(3):1002. doi:10.3390/ijms22031002.
21. ECAT Foundation. Factor XIII antigen: assay overview [Internet]. Voorschoten: ECAT Foundation; [cited 2026 Aug 13]. Available from: https://ecat.nl/ecat-education/assays/factor-xiii-antigen/
22. Werfen. HemosIL reagents: Factor XIII Antigen [Internet]. Bedford (MA): Werfen; [cited 2026 Aug 13]. Available from: https://www.werfen.com/na/en/hemosil-reagents-list
23. Kamiya Biomedical Company. K-ASSAY Factor XIII reagent, KAI-105 [Internet]. Seattle: Kamiya Biomedical Company; [cited 2026 Aug 13]. Available from: https://www.k-assay.com/03ClinicalDiagnosticsProducts/Datasheets/KAI-105.php?language=english

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

Estudios genéticos en Hemofilia

Genetic studies in Hemophilia

Liliana Rossetti[1].

Laboratorio de Genética Molecular de la Hemofilia. Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

lilianarossetti@yahoo.com.ar

SIMPOSIO. TEMAS DE LABORATORIO POCO FRECUENTES Y MENOS PENSADOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 217-224, 2026

Palabras claves: Hemofilia, Genotipo-*F8-F9*, Diagnóstico Molecular.

Keywords: Hemophilia, *F8-F9*-genotype, Molecular Diagnosis.

Introducción

La Hemofilia A y B son trastornos hereditarios poco frecuentes de la coagulación que resultan de una deficiencia del factor de coagulación VIII (FVIII) o del factor IX (FIX), respectivamente. Son dos entidades clínicamente semejantes que se diferencian en el gen afectado, el *F8* en la Hemofilia A, HA (OMIM #306700), y el *F9* en la Hemofilia B, HB (OMIM #306900), ambos localizados en el brazo largo del cromosoma X (Xq28 y Xq27.1 respectivamente), con herencia recesiva y ligada al cromosoma X.

El diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos hemorrágicos se basan principalmente en el nivel de actividad residual del factor endógeno que determina su clasificación como severa (<1 UI/dL), moderada (1-5 UI/dL) o leve (>5-40 UI/dL)[(1)].

El diagnóstico preciso de la hemofilia es esencial para orientar el tratamiento adecuado de las personas que viven con hemofilia (PcH) y solo se puede realizar con el apoyo de un servicio de laboratorio integral[(2)].

El diagnóstico genético de la variante causal (ambiguamente llamada mutación) de la hemofilia en la familia afectada es una actividad esencial no sólo para confirmar la severidad del fenotipo en varones y mujeres, para sustentar el diagnóstico clínico en casos difíciles, distinguir la hemofilia A de la enfermedad de von Willebrand (VWD), sino también potencialmente para ayudarnos a predecir la probabilidad de desarrollo de inhibidores y para anticipar la capacidad de respuesta a la inducción de tolerancia inmunitaria, con la posibilidad de elaboración temprana de alternativas terapéuticas, para identificar mujeres portadoras -en sintonía con la nueva clasificación de severidad clínica y bioquímica de hemofilia en mujeres[(3)] - indicar las bases moleculares de la expresión de hemofilia en mujeres sintomáticas, y ofrecer diagnóstico prenatal y aún preimplantacional si fuera deseado[(4)].

En la medida de lo posible, el análisis de genotipo debería ofrecerse a todos los pacientes con hemofilia, la Federación Mundial de la Hemofilia (FMH) apoya esta recomendación[(2)].

En sintonía con este compromiso, nuestro país acredita el establecimiento gradual de diagnóstico molecular en hemofilia desde 1995 a través de tecnologías de análisis genético convencionales y avanzadas caracterizadas por la intervención intensiva de

recursos humanos de alta capacitación relacionados a nuestro sistema científico-tecnológico.

Este desarrollo temprano en nuestro país de estrategias adaptadas permitió que países de la región y el mundo con recursos limitados solicitaran nuestros protocolos y asistencia para establecer el diagnóstico molecular completo en hemofilia, genético y epigenético, y que numerosos profesionales nos visitaran para formarse en su implementación.

La genética molecular de la hemofilia caracterizada por la heterogeneidad de sus genes ambos ligados al cromosoma X ha provisto de modelos de investigación en genética humana a través de la historia de la medicina. El gen del *F8*, asociado a HA, se localiza en el brazo largo del cromosoma X, en Xq28, abarca 187kb de DNA genómico y está conformado por una compleja estructura de 26 exones que codifican un RNA mensajero (mRNA) de 9kb y una proteína, el FVIII de coagulación de 2332 aminoácidos[5]. En contraste, el gen del *F9*/HB se localiza en el brazo largo del cromosoma X, Xq27, tiene un tamaño molecular y estructura exónica menores, 33kb y 8 exones, que se transcriben a un mRNA de 2,8kb y traducen a una pre-pro-proteína de 461 aminoácidos que sufre un procesamiento post-traduccional para generar una proteína madura de 415 aminoácidos[6].

Espectro de variantes genéticas causales de hemofilia A (HA) y B (HB)

La genética de la hemofilia se caracteriza por presentar un tipo muy poco común de variante estructural (SV), que son grandes inversiones recurrentes mediadas por secuencias repetidas invertidas que truncan la estructura normal del gen del factor VIII (*F8*) y son causales de la mitad de las HA severas (FVIII:C <1%). La más frecuente de estas inversiones es la inversión del intrón 22 del *F8* (Inv22) encontrada en casi el 45% de las HA severas[7].

La Inv22 es causada por interacción y recombinación entre secuencias homólogas de 10kb (*int22h*) y que según su estructura se clasifica en Inv22 tipo 1 (cuando recombina la copia extragénica *int22h-3*) o tipo 2 (cuando recombina la copia extragénica *int22h-2*)[8,9]. La Inv22 se origina casi exclusivamente a partir de células germinales masculinas[10] lo que apoya el hecho de que casi todas las madres de pacientes con la Inv22 son portadoras[11].

La segunda inversión recurrente que causa aproximadamente el 2% de las HA severas a nivel mundial, es la inversión del intrón 1 del *F8* (Inv1)[12]. En la Inv1, el mecanismo de apareamiento y recombinación entre secuencias repetidas invertidas (*int1h-1* vs *int1h-2*) es similar al descripto para la Inv22. Otra SV específica es la duplicación del exón 13 del *F8* (Dup13) que fue encontrada originalmente en pacientes italianos con HA leve (FVIII:C 5-40%)[13].

Tanto en HA como HB severas, el espectro de SVs - grandes rearreglos - se completa con las grandes deleciones prevalentes del *F8* o *F9* involucrando distintos mecanismos de recombinación homóloga y no-homóloga[14,15]. Las grandes deleciones (>100bp, generalmente involucrando uno o más exones de un gen), subclasificadas como variantes en el número de copias (CNV), constituyen las SV prevalentes en el genoma humano y más deletéreas para la función impactando fuertemente en el fenotipo resultante.

En el resto de los pacientes con HA severa, moderada o leve, así como todos los pacientes con HB, se observan pequeñas variantes en los genes del *F8* o *F9*, tales como sustituciones de un nucleótido (SNV), pequeñas inserciones o deleciones (*indel*), frecuentemente rompiendo el marco de lectura de la traducción (*frameshift*). En HA y en HB estas variantes pequeñas, corresponden a más del 60%, y 90%, respectivamente.

La información sobre las variantes de los genes del *F8* y *F9* se recopila en bases de datos internacionales de acceso libre, tales como las desarrolladas por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los EU, llamadas *CDC Hemophilia Mutation Project* (CHAMPs, URL: //www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html); y por la Asociación Europea para la Hemofilia y Trastornos Afines (EAHAD), actualmente hay descriptas 3052 variantes únicas correspondientes a 10144 reportes de casos individuales, en el gen *F8*, y en el gen del *F9*, hay descriptas 1244 variantes únicas correspondientes a 4713 reportes de pacientes individuales, distribuidas en las regiones codificantes y no traducidas de *F8* y *F9*, respectivamente (URL: *//dbs.eahad.org/*), consultado el 10 de marzo de 2026.

La Tabla 1 muestra el espectro de variantes causales de hemofilia A y B de pacientes (varones hemicigotas) argentinos con fenotipo severo, moderado y leve (actualizado mayo 2026).

Hasta el presente (mayo de 2026), nuestra serie incluye estudios genético-moleculares de más de 1980 muestras de DNA genómico, correspondientes a

Tabla 1. Espectro de variantes causales de HA y HB en pacientes varones de la Argentina.

Variante patogénica	HA severa - mod. - leve	HB severa - mod. - leve
Inv22 tipo 1 *(F8)*	31%	-
Inv22 tipo 2 *(F8)*	6%	-
Inv1 *(F8)*	1%	-
Grandes deleciones	4%	**12%**
No-sentido	7%	**18%**
Pequeñas indel	14%	**9%**
Defecto splicing	5%	**7%**
Dup13 *(F8)*	1%	-
Falso-sentido	31%	**52%**
Defecto promotor *(F9)*	-	**2%***

La posición relativa de los porcentajes en las columnas, se alinea con la severidad potencial intrínseca de la variante, salvo las variantes de falso-sentido que son encontradas en HA y HB en todo el rango de severidad (severa-moderada-leve). Inv22: inversión del intrón 22 del *F8*; Inv1: inversión del intrón 1 del *F8*; No-sentido indica variantes *nonsense* (aparición prematura de un codón Stop); Pequeñas *indel*: pequeñas inserciones (+) o deleciones (-) que pueden cambiar y romper el marco de lectura normal (*frameshift*: +/- 1 o +/- 2 nucleótidos, generando azarosamente un codón Stop prematuro), o no cambiar la fase de lectura, conservando el marco original (*in-frame:* +/- 3 o múltiplos de 3 nucleótidos). Dup13: duplicación del exón 13 del F8; Falso-sentido indica variantes *missense* (cambio de aminoácido); Defecto del promotor del *F9* indica una sustitución nucleotídica en sitios de afinidad de factores de transcripción en el promotor del *F9* (e.g., variante de Leiden), *variante asociada a una disminución de la severidad fenotípica (de severa-moderada a moderada-leve) a partir de la pubertad.

probandos y miembros en-riesgo de 666 familias (483 severas, 68 moderadas y 115 leves) con HA y 128 familias con HB (88 severas, 20 moderadas y 20 leves). Estos porcentajes de las series de pacientes argentinos con hemofilia aquí presentados se alinean perfectamente con los estimados a partir de las series internacionales compiladas en bases de datos específicas.

La naturaleza de las variantes causales de hemofilia (tipo y ubicación molecular en los genes del *F8* y *F9*) constituye el mayor factor condicionante del riesgo genético a desarrollar *inhibidor* (i.e., anticuerpos neutralizantes del factor de coagulación administrado como terapia sustitutiva del factor ausente o defectuoso). Las variantes nulas; que resultan en la ausencia de proteína -en HA y HB representadas mayoritariamente por grandes deleciones de más de un exón, las inversiones, variantes a no-sentido- han demostrado una relación más sólida con la aparición de *inhibidor* en comparación con otras variantes (e.g., pequeñas *indel* conservando el marco de lectura o *in-frame*), y notablemente, respecto a variantes de falso-sentido que podrían considerarse casi protectivas (las excepciones a esta regla han sido útiles para estimar la función específica del residuo involucrado)[16,17]. El riesgo genético a desarrollar inhibidor en hemofilia se considera un rasgo multifactorial asociado también a otros factores genéticos como polimorfismos asociados a genes de competencia inmune[18-20]. Asimismo, la respuesta a la terapia de inducción de inmunotolerancia (ITI) para erradicación del inhibidor también ha sido relacionada con estadística significativa a la variante causal de hemofilia como un condicionante del éxito o fracaso, donde la respuesta de pacientes que presentan variantes nulas es más difícil de obtener que aquellos con otras variantes[21].

Esquema de genotipificación de los genes del *F8* y *F9*

Es importante indicar que antes de realizar las pruebas genéticas debe establecerse una reunión de asesoría genética con las personas con hemofilia y sus familiares para la obtención del consentimiento informado del paciente (o su madre/padre o tutor) para realizar el estudio, garantizando que comprendan sus beneficios y limitaciones teóricas y prácticas, y las posibles consecuencias y alcance de los resultados. En todo estudio genético, por más sofisticado que éste sea, siempre existe la posibilidad de no llegar al objetivo de identificar la variante que impacta específicamente al fenotipo hemofílico. La

asesoría genética previa debe indicar esta posibilidad no deseada.

Idealmente, primero debiera identificarse la variante causal de la hemofilia en la familia para luego detectar o excluir la presencia de esa variante en las personas *en-riesgo* de la familia. En este escenario, primero debiera estudiarse a un probando familiar o una portadora obligada.

En nuestro esquema o algoritmo de análisis molecular a los pacientes con HA severa (FVIII:C <1%) o HA moderada con niveles de actividad del factor bajos-limítrofes (i.e., FVIII:C 1-3%), primero se aborda el análisis de la Inv22 y la Inv1 mediante el abordaje de inverse *shifting*-PCR, descripto originalmente por Rossetti et al (2005), extendido al estudio de todos los rearreglos de *int22h* e int1h[22] y modificado sus protocolos según Abelleyro et al (2016) [23]. En pacientes con HA leve (FVIII:C 5-40%) se estudia otra de las SV específicas recurrentes del *F8* que es la duplicación del exón 13 (Dup13) mediante el abordaje descripto originalmente por Acquila et al (2004)[13].

Se cuenta con esquemas de amplificación primaria de los genes del *F8* (38 amplímeros) y *F9* (12 amplímeros), que fueron diseñados *ad hoc* para detectar deleciones y en caso negativo para investigar variantes pequeñas (SNVs e *indels*) mediante una selección o screening por análisis de heterodúplex por CSGE (*conformation sensitive gel electrophoresis*)[24,25].

En esta amplificación PCR primaria de las secuencias exónicas codificantes, intrónicas de *splicing* y de control regulatorio del *F8* y *F9*, se detectan las grandes deleciones como ausencia repetida y consistente de un grupo contiguo de productos PCR. A partir de esta detección se busca una amplificación PCR específica que resulte un puente entre los extremos 5' y 3' de la deleción y a partir de este producto se realiza tanto la caracterización de la secuencia de la deleción y los puntos de ruptura como el diagnóstico directo de portadoras en la familia[26,14,15]. Sea cual fuere el método de detección primaria o preselección de la SNV/*indel* o SV, la caracterización final de la variante genética debe incluir su confirmación por secuenciación de DNA de Sanger. Aunque nosotros hemos desarrollado la tecnología de medición de dosis génica por qPCR (*quantitative real-time PCR*) para diagnosticar portadoras heterocigotas de grandes deleciones del *F8*/*F9*[27] en el presente preferimos aplicar el método de MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) más usado en laboratorios internacionales que incluye además la posibilidad confiable de analizar eventuales duplicaciones además de las grandes deleciones.

Dependiendo de la tecnología utilizada en aproximadamente el 0,6% de pacientes con HA severa, casi 3% de los pacientes con HA no-severa y 1,1% de los pacientes con HB no podrá identificarse la variante causal de la hemofilia[4].

En nuestro laboratorio, con este enfoque las variantes estructurales (Inversiones, deleciones), son detectadas eficientemente, sin embargo, las variantes pequeñas fallan en aproximadamente el 10 % de los casos, especialmente en pacientes con HA leve y moderada[28].

Gracias a la tecnología NGS, se ha facilitado el diagnóstico de enfermedades causadas por SNV, como la hemofilia. Recientemente, la secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN también se ha utilizado para determinar las secuencias *F8* y *F9* y actualmente se está implementando en el diagnóstico de rutina[29].

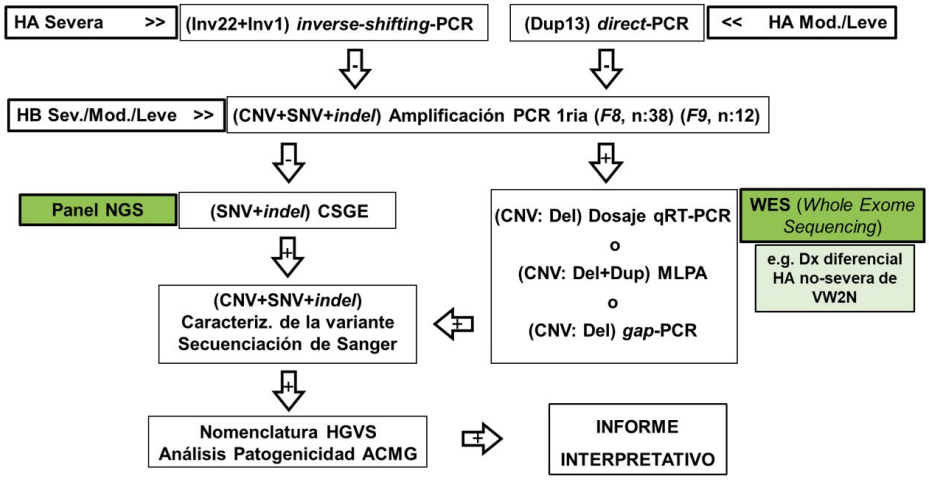
Para superar esta limitación experimental, nuestro laboratorio está diseñando nuevos abordajes que incluyen la incorporación de la tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS, *Next Generation Sequencing*) en el algoritmo molecular de análisis de los genes *F8* y *F9*, a través de la inclusión de un panel para *F8* y *F9*, gracias a la colaboración con el instituto ANLIS Malbrán, y también secuenciación de exoma completo (WES, *Whole Exome Sequencing*) para investigar casos donde es necesario realizar diagnóstico diferencial con la enfermedad de von Willebrand 2N, en colaboración con el Depto de Hemostasia y Trombosis del IIHEMA-ANM.

La Figura 1 muestra el algoritmo de análisis molecular completo del *F8*/*F9* aplicado en Argentina para la caracterización de la variante causal de HA/HB en la familia, indicada con la nomenclatura HGVS, y cuyo objetivo final es la generación del Informe Genético Interpretativo incluyendo un análisis detallado de su potencialidad patogénica según los criterios de la ACMG.

Es importante indicar que todo resultado de la prueba genética es confirmado mediante ensayos independientes -sea por repetición del ensayo original o por un ensayo nuevo- sobre la muestra de DNA del paciente.

El Informe Genético Interpretativo es un documento

Figura 1. Algoritmo de análisis molecular en Hemofilia



Algoritmo de laboratorio simplificado para diagnóstico molecular de las variantes causales de Hemofilia A (HA, F8) y B (HB, F9) en todo el rango se severidad (i.e., hemofilia severa FVIII:C <1%, moderada 1-5% y leve 5-40%) en Argentina (versión 2026). Las flechas indican el flujo de trabajo y los signos (+) y (-) indican informatividad y no-informatividad de la variante, respetivamente. IS-PCR indica el abordaje de análisis de rearreglos de *int22h* e *int1h*, *inverse shifting*-PCR (según Rossetti et al 2008)[22]. Dup13 es la duplicación del exón 13 del *F8* presente originalmente en pacientes italianos con HA leve detectada por PCR directa (según Acquila et al, 2004)[13]. CSGE es la sigla de *Conformation Sensitive Gel Electrophoresis* y alude al método de cribado de pequeñas variantes (i.e., SNV, variantes de un nucleótido, e indels, pequeñas inserciones o deleciones) (en HA según Rossetti et al, 2007; y en HB según Radic et al, 2013) [24,25]; qRT-PCR indica PCR cuantitativa en tiempo real para detección de deleciones en heterocigosis (Abelleyro et al, 2015)[27]; MLPA indica *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*, una técnica para detectar CNVs *(Copy Number Variants)* incluyendo deleciones y duplicaciones en hemi y heterocigosis, y gap-PCR es la amplificación PCR puente específica de una deleción (según el diseño publicado por Rossetti et al, 2004)[26]. Se encuadra en verde los nuevos abordajes basados en NGS incorporados. Panel NGS para F8 y F9; WES, permite analizar genes adicionales para diagnóstico diferencial y otras causas de sangrado. HGVS indica *Human Genome Variation Society*, y es el grupo de expertos que elaboraron un sistema de nomenclatura internacional estándar [30]. ACMG es el Colegio Americano de Genética y Genómica Médicas que estableció un algoritmo analítico racional para clasificar variantes según su patogenicidad en 5 clases (i.e., *patogénica, probablemente_patogénica, de significado_incierto, probablemente_benigna* y *benigna*)[31].

firmado por el genetista responsable del estudio, contiene la información que permite la identificación unívoca y particularidades del paciente (DNI, diagnóstico presuntivo, nivel de factor basal y árbol genealógico familiar) y la muestra (tejido, fecha de la toma), el reporte la/s variante/s encontradas usando la nomenclatura HGVS y el genoma referencia utilizado (RefSeq), los abordajes experimentales aplicados y sus referencias en la literatura, indicando sus alcances y limitaciones; incluyendo un análisis de patogenicidad y clasificación de la variante según los criterios indicados por la ACMG (i.e., 5 clases: *patogénica, probablemente_patogénica, de significado_incierto, probablemente_benigna* y *benigna*), y proporcionando una interpretación clara y sencilla de los hallazgos que resulten de utilidad para el médico solicitante, inaugurando una instancia de discusión científica oral médico-genetista para consensuar la información a presentar al paciente y su familia si correspondiera, en el Asesoramiento Genético post resultado.

Hemofilia en mujeres

Como enfermedad recesiva ligada al cromosoma X la hemofilia es sufrida con mucha mayor prevalencia por varones hemicigotas (cariotipo 46, XY) mientras que las mujeres portadoras heterocigotas (cariotipo 46, XX) no suelen estar afectadas. Sin embargo, existen muchas instancias en las que una mujer pueda presentar sintomatología hemofílica por una diversa red de causas de índole genéticas y/o epigenéticas[32]. La más sencilla de estas instancias es la combinación

de dos variantes patogénicas silenciando ambos alelos: sean variantes iguales, homocigotas -usualmente asociadas a uniones intrafamiliares (consanguineidad)-; o variantes distintas, heterocigotas combinadas, también llamadas, doble heterocigotas. En casos de portadoras sintomáticas, abundante evidencia científica ha indicado que la inactivación no aleatoria y sesgada extrema del cromosoma X juega un rol central en la patogénesis de la hemofilia[33]. Más aún, la expresión de hemofilia en mujeres portadoras heterocigotas depende de la fase haplotípica de inactivación sesgada del cromosoma X, que silencia preferencialmente al alelo normal del *F8*[33]. En este escenario, es imperativo extender los estudios moleculares de las mujeres portadoras incluyendo el análisis epigenético determinando los patrones de inactivación del X (XIP) en diferentes tejidos y origen embrionario, por ejemplo, leucocitos de sangre periférica derivadas del mesodermo y células de la mucosa bucal derivadas del ecto/endodermo[33]. Esta información es importante para ofrecer un mejor asesoramiento genético basado en la evidencia específica familiar.

En algunos casos de mujeres con bajos niveles de FVIII:C con sintomatología sangrante cuando el patrón de herencia recesivo ligado al X no es concluyente, se han descripto en la literatura y debieran investigarse otras alternativas también de origen genético: la enfermedad de von Willebrand (EVW) tipo 2N; deficiencia combinada del FV y FVIII causada por variantes patogénicas que afectan a los genes *LMAN1* o *MCFD2*; y otros tipos de EVW[4].

Conclusiones

Desde hace aproximadamente dos décadas, la genética humana ha sido beneficiada por el advenimiento de las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) y el diagnóstico molecular de la hemofilia no ha sido ajeno a esta revolución científica. Es importante indicar que estas tecnologías son particularmente eficientes para la detección de variantes pequeñas del tipo SNVs e indels, menos eficientes para detectar CNVs e ineficientes para detectar SV del tipo inversión mediada por secuencias repetidas e invertidas como la Inv22 e Inv1 mediadas por las secuencias homólogas *int22h* e *int1h*, respectivamente; si no se las investiga de manera específica. Tal es el caso de la plataforma NGS por paneles del *F8*/*F9 My Life*, *Our Future* de EU[34]. Nuestro laboratorio en Buenos Aires está trabajando en el desarrollo de plataformas de secuenciación NGS que incluyan la detección y diagnóstico de virtualmente todas las SVs (conocidas y aún no-conocidas) además de las variantes pequeñas que afecten a los genes de hemofilia.

Actualmente, existen otras dos plataformas NGS: *ThromboGenomics* (URL: //thrombo.cambridgedna diagnosis.org.uk) que analiza 63 genes relacionados con trastornos trombóticos, de la coagulación y plaquetarios 35); y el panel llamado *-23-gene NGS panel for inherited bleeding disorders-* que incluye 23 genes relacionados con trastornos de la coagulación hereditarios[29]. Para analizar el fenotipo de sangrado se utilizan los recursos del Comité Científico y de Normalización (SSC) de la ISTH sobre Genética en Trombosis y Hemostasia (GinTH), que ha elaborado la lista de genes de grado diagnóstico[36,37] (panel de genes TIER1)[38] asociados (URL://Gold Variants - International Society on Thrombosis and Haemostasis, Inc).

Debido al amplio rango de genes analizados, estas plataformas de NGS son útiles para investigar las causas ocultas de hemorragias en pacientes que no han recibido un diagnóstico genético adecuado.

Los estudios genéticos de la variante causal de la hemofilia, y los estudios epigenéticos adicionales del XIP en mujeres, son fundamentales para la provisión de información confiable para un correcto asesoramiento genético de la familia afectada.

Nuestro algoritmo de análisis molecular del *F8* y *F9* aplica técnicas convencionales y otras necesariamente avanzadas que pueden ser incorporadas en etapas para cumplir con el objetivo de caracterizar la variante asociada al fenotipo observado.

Todas las variantes informadas deben ser nomenclaturadas según las reglas de la HGVS y clasificadas en los estratos de patogenicidad según el ACMG.

En resumen, el diagnóstico de la variante causal de la Hemofilia en la familia permite la detección de portadoras; la estimación de riesgo a desarrollar inhibidor de la terapia sustitutiva en los pacientes; estimar las chances de erradicación del inhibidor en pacientes sometidos a la terapia de inducción de inmunotolerancia; ofrecer a las portadoras diagnóstico prenatal sea por amniocentesis, análisis de vellosidades coriónicas o preimplantacional.

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

Bibliografía

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, y col. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1935-9.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, y col. Guidelines for the management of hemophilia 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26:1-158.
3. van Galen KPM, d'Oiron R, James P y col. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *JTH*, 2021, 19(8), 1883-1887.
4. Sutherland M, De Brasi CD, Konkle BA, Shetty S, Pierce GF, Srivastava A. Chapter 4: Genetic Assessment. *Haemophilia* 2020; 26(Suppl. 6): 49-58.
5. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, y col. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature*, 1984, 312(5992), 326-330.
6. Anson, DS, Choo, KH, Rees, DJG y col. The gene structure of human anti-haemophilic factor IX. *EMBO J*. 3: 1053-1060, 1984.
7. Antonarakis SE , Rossiter JP , Young M , y col. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*. 1995; 86(6): 2206-2212.
8. Lakich D , Kazazian HH Jr , Antonarakis SE , Gitschier J . Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet* 1993; 5 (3): 236-41.
9. Naylor J, Brinke A, Hassock S, Green PM, Giannelli F. Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe haemophilia A is due to large DNA inversions. *Hum Mol Genet* 1993; 2(11): 1773-8.
10. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, y col. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet* 1994; 3(7): 1035-9.
11. Tizzano EF, Domenech M, Baiget M. Inversion of intron 22 in isolated cases of severe hemophilia A. *Thromb Haemost* 1995; 73(1): 6-9.
12. Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002; 99 (1): 168-74 .
13. Acquila M, Pasino M, Lanza T, Bottini F, Molinari AC, Bicocchi MP. Duplication of exon 13 causes one third of the cases of mild hemophilia A in northern Italy. *Haematologica*. 2004; 89(6):758-9.
14. Abelleyro MM, Radic CP, Marchione VD, y col. Molecular insights into the mechanism of non-recurrent F8 structural variants: full breakpoint characterization and bioinformatics of DNA elements implicated in the upmost severe phenotype in Hemophilia A. *Human Mutation* 2020, 41(4):825-36.
15. Radic CP, Abelleyro MM, Ziegler B, y col. Haemophilia B, severe childhood obesity and other extra-haematological features associated with similar 4Mb-deletions on Xq27: Clinical findings, molecular insights and literature update. *Haemophilia*. 2023; 29(3): 844-54.
16. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, y col. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012; 119(12): 2922-34.
17. Rossetti LC, Szurkalo I, Radic CP, y col. Factor VIII genotype characterisation of haemophilia A affected patients with transient and permanent inhibitors: a comprehensive Argentine study of inhibitor risks. *Haemophilia* 2013, 19(4): 511-8.
18. Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, y col. Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. *Blood*. 2013;121(8):1446-54.
19. Marchione V, Zuccoli JR, Abelleyro M, y col. A prevalent CTLA4 missense variant significantly associates with inhibitor development in Argentine patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017, 23(2): e166-e169.
20. Luna-Záizar H, González-Alcázar JÁ, Evangelista-Castro N, y col. F8 inversions of introns 22 and 1 confer a moderate risk of inhibitors in Mexican patients with severe hemophilia A. Concordance analysis and literature review. *Blood Cells Mol Dis*. 2018; 71: 45-52.
21. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, y col. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(11): 1809-15.
22. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD.

Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia- causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost* 2008; 6(5): 830-6.

23. Abelleyro MM, Rossetti LC, Curto MA, Radic CP, Marchione VD, De Brasi CD. F8 intron 22 inversions and SNP rs73563631 in unrelated families with severe haemophilia A: clinical features and gene testing implications. *Thromb Haemost* 2016; 115(3): 678-81.
24. Rossetti LC., Radic P, Larripa I, De Brasi C. Sixteen novel haemophilia A causative mutations in the first Argentinean series of severe molecular defects. *Haematologica*, 2007. Issue 92/06: 842-845.
25. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, y col. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterization of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentine patients with haemophilia B. *Thromb Haemost* 2013, 109(1): 24-33.
26. Rossetti LC, Goodeve A, Larripa IB, De Brasi CD. Homeologous recombination between AluSx- sequences as a cause of hemophilia. *Hum Mutat* 2004; 24(5): 440.
27. Abelleyro MM, Radic CP, Tetzlaff T, y col. Reliable and cost-effective approach for diagnosis of heterozygous F8/F9 large deletions by quantitative real-time PCR. *Haemophilia* 2015, 21(3): e247-51.
28. Marchione, V. D. (2018). Relaciones genotipo-fenotipo en Hemofilia. Desarrollo de un esquema de análisis molecular para mejorar la atención médica de las familias con Hemofilia. [Tesis para optar al título de Doctor de la Facultad de Farmacia y Bioquímica]. Universidad de Buenos Aires.
29. Bastida JM, González-Porras JR, Jiménez C, y col. Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. *Thromb Haemost*. 2017; 117(1): 66-74.
30. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, y col. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat.* 2016; 37(6): 564-9.
31. Richards S , Aziz N , Bale S , y col. 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 (5): 405 - 424 .
32. Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. J *Thromb Haemost*. 2009;7 (6): 976-82 .
33. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, y col. Phenotype-genotype correlations in haemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost* 2015, 13(4): 530-9.
34. Johnsen JM, Fletcher SN, Huston H, y col. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv*. 2017; 1(13): 824-34.
35. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, y col. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood* 2016; 127(23): 2791-803.
36. Megy K, Downes K, Simeoni I, y col. Subcommittee on Genomics in Thrombosis and Hemostasis. Curated disease-causing genes for bleeding, thrombotic, and platelet disorders: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2019;17: 1253-60.
37. Ramanan R, Verstraete A, Van Laer C, Freson K. Implementation and clinical utility of multigene panels for bleeding, platelet, and thrombotic disorders.J *Thromb Haemost*. 2025;23:2371–2387.
38. Gold Variants-ISTH, Inc. https://www.isth.org/page/GinTh_GeneLists.

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

Enfermedad de von Willebrand adquirida en desórdenes linfo y mielofoproliferativos

Acquired von Willebrand disease in lymphoproliferative and myeloproliferative disorders

Fernando Chuliber.

Especialistas en hematología y medicina Interna. Hospital Italiano de Buenos Aires; Argentina.

fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

SIMPOSIO SAH-CAHT. DONDE LA HEMOSTASIA Y LA ONCOHEMATOLOGIA SE ENCUENTRAN

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 225-229, 2026

Palabras claves: enfermedad de von willebrand, enfermedad de von willebrand adquirida, trastornos hemorrágicos.

Keywords: von willebrand disease, acquired von willebrand síndrome, bleeding disorders.

Introducción

La enfermedad de von Willebrand adquirida (AVWS, por sus siglas en inglés) es un trastorno hemorrágico secundario a la disminución cuantitativa o a la alteración funcional del factor de von Willebrand (VWF). Aunque constituye una entidad poco frecuente, su prevalencia exacta no ha sido determinada debido a un marcado subdiagnóstico[1]. Al respecto, diversos estudios señalan que la variante adquirida representa el 22 % de las coagulopatías asociadas a niveles bajos de VWF, lo que sugiere una mayor prevalencia de la enfermedad de von Willebrand (VWD) de origen congénito[2].

La AVWS es heterogénea en los mecanismos fisiopatológicos, y en las enfermedades que pueden ocasionarla. Las enfermedades subyacentes determinan el tipo de mecanismo fisiopatológico desencadenante. Las causas cardiológicas son las más frecuentes. Por otro lado, las linfoproliferativas son las enfermedades oncohematológicas más frecuentemente asociadas con AVWS. El mayor número de casos reportados están asociados a leucemia linfática crónica (LLC), mieloma múltiple, enfermedad de Waldenstrom, linfomas y amiloidosis AL. El principal mecanismo fisiopatológico subyacente es la generación de anticuerpos capaces de neutralizar epítopos funcionales del VWF o de acelerar su aclaramiento plasmático mediante la formación de inmunocomplejos. Asimismo, se ha descrito la expresión aberrante del receptor GPIb en células malignas —lo que incrementa la unión al VWF y reduce sus niveles circulantes—, así como la adsorción a paraproteínas. Por otra parte, las neoplasias mieloproliferativas constituyen otro grupo etiológico relevante de AVWS. En estas entidades, el mecanismo predominante es la adsorción de los multímeros de alto peso molecular (HMW, por sus siglas en inglés) del VWF, si bien se postulan otros factores, como la proteólisis inducida por hiperviscosidad. La asociación más sólida se observa en pacientes con trombocitemia esencial y trombocitosis extrema (>1 × 10^6 plaquetas/µL), aunque la presencia de AVWS no es infrecuente con

recuentos plaquetarios menores o en el contexto de otras neoplasias mieloproliferativas[3,4].

A continuación, haré foco en el reconocimiento y el manejo de la AVWD secundaria a enfermedades linfo y mieloproliferativas

AVWS, ¿muy infrecuente o subdiagnosticada?

En los pacientes con enfermedades onco-hematológicas no es excepcional encontrar coagulopatías adquiridas por alteración del von willebrand. Varios estudios publicados dan cuenta de que la AVWS no es infrecuente en los pacientes con enfermedades mielo o linfoproliferativas. Si tenemos un alto índice de sospecha clínico en nuestra práctica diaria podemos diagnosticar pacientes con esta entidad.

Un estudio unicéntrico retrospectivo analizó sistemáticamente la prevalencia de AVWS en 64 pacientes con trombocitemia esencial o policitemia vera[5]. Los autores utilizaron una relación de VWF:GPIbM/VWF:Ag < 0,8 como tamizaje para luego confirmar el diagnóstico mediante un análisis de multímeros. En esta cohorte, el 51,4 % y el 55,6 % tenían un patrón de AVWS entre los pacientes con policitemia vera y trombocitemia esencial, respectivamente. La relación VWF:Ag/VWF:GPIbM < 0,8 tuvo una aceptable sensibilidad (88,2) y especificidad (76,7) y una buena confiabilidad respecto al ensayo de multímeros (k=0,653). Otro estudio, conducido por Rottenstreich y col, incluyó a 116 pacientes y encontró que el 55 % de los pacientes con trombocitemia esencial habían desarrollado AVWS y el 49% del subgrupo con policitemia vera tenían esta coagulopatía adquirida[6]. Este estudio nos muestra algo muy interesante, ya que en alrededor de un tercio de los casos el AVWD fue diagnosticado en pacientes con un recuento de plaquetas menor a 1 millón/mm3. Además, en los pacientes con trombocitemia esencial la presencia de la mutación JAK2 V617F fue un predictor independiente para el desarrollo de AVWS[6].

Un estudio desarrollado en Korea, identificó los casos de AVWS en neoplasias mieloproliferativas crónicas sin emplear ensayos de multímeros. Se definió AVWS cuando se cumplían los siguientes cuatro criterios: VWF:RCo< 56 % (punto de corte definido por los autores), VWF:RCo/VWF:Ag < 0,7, ausencia de historia personal o familiar de desórdenes hemorrágicos, ausencia de historia personal de complicaciones hemorrágicas. El estudio incluyó a 64 pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas. La tasa de diagnóstico de AVWS alcanzó el 41,4 % en los pacientes con trombocitemia esencial, mientras que en aquellos con policitemia vera se situó en el 17,7 %[7].

El AVWS también ha sido caracterizado en el contexto de las neoplasias linfoides. En el Registro Internacional de AVWS —impulsado por la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH)—, el 48 % de los 211 casos incluidos presentó una entidad linfoproliferativa subyacente[8]. Pese a ello, la evidencia respecto a la tasa de incidencia del AVWS en las distintas neoplasias linfoproliferativas continúa siendo escasa. Recientemente, Chohan y col. evaluaron una cohorte de 2210 pacientes con macroglobulinemia de Waldenström y observaron que solo en 77 de ellos (3,4 %) se solicitaron estudios diagnósticos para AVWS, confirmándose el cuadro en 17 casos —lo que representa una tasa de positividad del 22 % en el grupo evaluado y de aproximadamente el 1 % en la cohorte total—[9].

¿Cómo podemos identificar a los pacientes con AVWS?

No existen diferencias en el tipo de sangrado entre las variantes congénitas y adquiridas de la enfermedad de von willebrand. Debemos tener en cuenta que un porcentaje de pacientes no tienen manifestaciones hemorrágicas espontáneas. El porcentaje de pacientes asintomáticos oscila entre en 20 al 30 % en distintos estudios[6,10]. El estudio de Ciavarella y col. mostró que los pacientes con síndromes linfoproliferativos presentan mayor riesgo de sangrado por AVWS comparado con quienes padecen patologías mieloproliferativas[10].

En el diagnóstico del AVWS, los puntos de corte correspondientes al antígeno del factor de von Willebrand o a las pruebas de actividad, como el cofactor de ristocetina, no se encuentran tan estandarizados como en la forma congénita. Por consiguiente, se aplica la misma definición para identificar a los pacientes con riesgo hemorrágico. El perfil analítico más frecuente corresponde al tipo 2A, caracterizado por una relación VWF:RCo/VWF:Ag < 0,7 y la disminución o ausencia de multímeros de alto peso molecular.

La diferenciación entre las formas adquirida y congénita se sustenta fundamentalmente en la identificación de patologías subyacentes y en la ausencia

de antecedentes hemorrágicos personales o familiares. No obstante, este diagnóstico diferencial resulta complejo en determinados escenarios clínicos, a pesar de ser un requisito indispensable para establecer el manejo terapéutico adecuado. La demostración de anticuerpos anti-VWF presenta considerables dificultades metodológicas; si bien los ensayos de mezcla con plasma normal resultan útiles para detectar inhibidores de tipo neutralizante, su sensibilidad en el AVWS es baja debido a que el mecanismo predominante de estos anticuerpos es la depuración acelerada del factor. En este contexto, la cuantificación mediante enzimoinmunoanálisis (ELISA) constituye una alternativa teórica, si bien su disponibilidad en Argentina es extremadamente limitada.

Si bien la determinación de los propéptidos del factor de von Willebrand (VWFpp) se propuso inicialmente como una herramienta de gran valor para diferenciar las formas congénitas de las adquiridas, su utilidad clínica actual es secundaria. Los niveles de VWFpp suelen elevarse ante un incremento en la depuración del factor —situación frecuente en el AVWS—; no obstante, este hallazgo también se observa en determinadas variantes congénitas, como en la VWD de tipo Vicenza o ciertos subtipos de la categoría 2A. Por otro lado, un descenso en las concentraciones de propéptidos puede sugerir una menor síntesis del VWF, un mecanismo infrecuente asociado, por ejemplo, al hipotiroidismo[11]. Respecto al estudio de multímeros, este aporta información complementaria aunque raramente decisiva: en la AVWS se registra habitualmente una reducción de los multímeros de HMW, lo que permite distinguirlo de la VWD tipo 1, aunque no de ciertas variantes del tipo 2 congénito.

Finalmente, en pacientes seleccionados es necesario recurrir a los estudios genéticos para diferenciar las formas adquiridas y congénitas, aunque son pruebas habitualmente no disponibles en la práctica clínica. De forma práctica, el riguroso interrogatorio respecto a los antecedentes familiares de sangrados tiene una vital importancia, como así también, el estudio sistemático de los familiares de primer grado con las pruebas de primer nivel diagnóstico de VWD.

¿Cómo debemos hacer el abordaje terapéutico?

El tratamiento de los pacientes con AVWS es complejo. Una de las principales barreras en el manejo es la ausencia de estudios clínicos que aporten evidencia robusta. Además, la mayoría de los agentes empleados tienen una baja tasa de respuesta terapéutica. Los principales objetivos del tratamiento son controlar el sangrado o prevenir la aparición del mismo, y la remisión de la AVWS.

La desmopresina, considerada un pilar terapéutico en la mayoría de las formas hereditarias de la enfermedad de von Willebrand, muestra una eficacia limitada en el AVWS. En el registro de la ISTH, la tasa global de respuesta a este fármaco fue de solo un 32 %, con variaciones según la patología subyacente (10 % en afecciones cardiovasculares y 44 % en trastornos linfoproliferativos)[8]. Asimismo, dada la edad avanzada que caracteriza a la mayoría de los pacientes con AVWS, resulta imperativo evaluar el riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados a su administración.

Los concentrados de VWF/FVIII constituyen otra alternativa terapéutica fundamental, con una pauta posológica habitual de 30 a 100 UI VWF/kg. No obstante, se requiere un monitoreo estrecho de los niveles plasmáticos para guiar la terapia e intensificar la dosis o la frecuencia de administración. Esto responde a que la presencia de anticuerpos neutralizantes, inmunocomplejos de depuración acelerada o la proteólisis mecánica pueden acortar significativamente la vida media del factor exógeno y comprometer su eficacia[12]. Por consiguiente, ante procedimientos con alto riesgo hemorrágico, se aconseja indicar dosis elevadas de concentrado o recurrir a esquemas de infusión continua[13].

Por otro lado, los antifibrinolíticos representan una opción farmacológica de amplia disponibilidad, indicada predominantemente como terapia adjunta en el manejo de hemorragias mucocutáneas.

El pilar terapéutico fundamental para lograr la remisión del AVWS es el control de la patología de base; sin embargo, este abordaje no siempre es factible o puede requerir un tiempo prolongado para ser efectivo. En tales escenarios, se dispone de diversas estrategias dirigidas a la enfermedad subyacente. Entre ellas, la administración de inmunoglobulina endovenosa (IGIV) muestra una eficacia variable según la etiología, registrando mayores tasas de respuesta en pacientes con gammapatías monoclonales IgG o con presencia de anticuerpos neutralizantes o de depuración acelerada. En una cohorte reducida de 17 pacientes con AVWS (88 % secundarios a trastornos linfoproliferativos), la terapia con IGIV alcanzó una

tasa de respuesta completa del 65 %, observándose una respuesta favorable dentro de las primeras 48 horas en la mayoría de los casos[14].

Por otro lado, en la AVWS asociado a neoplasias linfoproliferativas B, existen reportes sobre el uso de corticosteroides o rituximab; no obstante, los resultados no han sido alentadores[15]. Asimismo, la plasmaféresis constituye una alternativa de rescate orientada a pacientes con gammapatías IgM, capaz de brindar una respuesta terapéutica rápida[8]. Las principales opciones de tratamiento se resumen en la Tabla 1.

Conclusiones

El AVWS es una condición que tenemos que considerar en los pacientes con neoplasias mielo o linfoproliferativas con manifestaciones hemorrágicas o cuando serán sometidos a procedimientos invasivos, especialmente los que confieren alto riesgo de sangrado. Hasta al momento no contamos con evidencia de calidad para guiar el manejo de estos pacientes. Las terapéuticas tienen una tasa de respuesta poco satisfactorias. Debido a esto, es recomendable realizar abordajes individualizados.

Tabla 1. Principales opciones terapéuticas en enfermedad de von Willebrand adquirida

Terapias	Dosis	Consideraciones
Desmopresina	0,3 ug/kilogramo. Endovenoso	Baja tasa de respuesta. Realizar prueba previo a indicación. Precaución por eventos adversos cardiovasculares
Concentrado de VWF	30 a 100 UI/kg	Posible reducción de la duración del efecto Ajustar dosis y periodicidad según niveles plasmáticos.
Antifibrinolíticos Ácido tranexámico Ácido epsilonamino-caproico	 500-1000 mg/c 8 h 25-50 mg/kg/dosis/c 4-6h	 En sangrado menor En combinación con otras terapias hemostáticas
Inmunoglobulina G EV	1 gramo/kg Día 1 y 2	Tasa de respuesta variable según la entidad subyacente
Corticoides	Variable	Baja tasa de respuesta
Rituximab	375 mg/m2 semanal x 4 dosis	Baja tasa de respuesta Lento inicio de acción
Recambio plasmático por plasmaféresis	-	En entidades con Ig M

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

Bibliografía

1. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. Haematologica 2020; 105:2032-37
2. Budde U, Scheppenheim S, Dittmer R. Treatment of the acquired von Willebrand syndrome. Expert Rev Hematol. 2015; 8:799-818
3. Langer AL, Connell NT. Acquired von Willebrand Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2021; 35:1103-16
4. Franchini M, Lippi G. Recent acquisitions in acquired and congenital von Willebrand disorders. Clin Chim Acta 2007; 377:62-69
5. Janjetovic S, Rolling CC, Budde U, y col. Evaluation of different diagnostic tools for detection of acquired von Willebrand syndrome in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. Thromb Res. 2022; 218:35-43.
6. Rottenstreich A, Kleinstern G, Krichevsky S, Varon D, Lavie D, Kalish Y. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Eur J Intern Med. 2017; 41:49-54.

7. Song IC, Kang S, Lee MW, Ryu H, Lee HJ, Yun HJ, Jo DY. Acquired von willebrand syndrome in patients with philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm. Blood Res. 2023; 58:42-50.

8. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, y col. Subcommittee on von Willebrand Factor. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. Thromb Haemost. 2000; 84:345-9

9. Chohan KL, Pruthi RK, Zanwar S, y col. The clinical impact of acquired von Willebrand syndrome secondary to Waldenström macroglobulinemia: an underrecognized source of major bleeding events. Leukemia. 2024 ;38:2497-2500

10. Ciavarella A, Baronciani L, Seidizadeh Oy col. Clinical and Laboratory Characterization of Acquired Von Willebrand Syndrome. Am J Hematol. 2026. doi: 10.1002/ajh.70399. Epub ahead of print. PMID: 42272198.

11. Langer AL, Connell NT. Acquired von Willebrand Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2021; 35:1103-1116

12. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. Blood 2011; 117:6777-85

13. Dane KE, Lindsley JP, Kickler T, y col. Continuous-infusion von Willebrand factor concentrate is effective for the management of acquired von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5:2813-2816

14. Bertolino J, Ibrahim M, Seguier J, y col. Intravenous immunoglobulin in patients with acquired Von Willebrand syndrome: A single referral centre experience. Haemophilia 2019; 25:e42-e45

15. Grimaldi D, Bartolucci P, Gouault-Heilmann M, Martin-Toutain I, Khellaf M, Godeau B. Rituximab failure in a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)-associated acquired von Willebrand syndrome. Thromb Haemost. 2008; 99:782-3

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

Alteraciones de la hemostasia bajo las nuevas terapias antineoplásicas

Hemostatic disturbances under novel antineoplastic therapies

Alberto José Maneyro.

Servicio de Hematología. Complejo Médico Churruca-Visca. C.A.B.A; Argentina.

amaneyro@gmail.com

SIMPOSIO SAH-CAHT. DONDE LA HEMOSTASIA Y LA ONCOHEMATOLOGÍA SE ENCUENTRAN

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 230-237, 2026

Palabras claves: inmunoterapia oncológica, trastornos de la hemostasia, tromboembolismo venoso.

Keywords: cancer immunotherapy, hemostatic disorders, venous thromboembolism.

Introducción

Las terapias antineoplásicas han experimentado una transformación radical en la última década con la incorporación de estrategias terapéuticas de base inmunológica. Los inhibidores de checkpoint inmunológico (ICI), los anticuerpos biespecíficos (ACBE) y las terapias con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) representan avances terapéuticos que han mejorado significativamente las tasas de respuesta y supervivencia en múltiples neoplasias malignas. Sin embargo, estos agentes han introducido un espectro novedoso de efectos adversos, entre los cuales las alteraciones de la hemostasia ocupan un lugar destacado por su potencial gravedad y complejidad fisiopatológica.

Los pacientes oncológicos presentan un riesgo basal elevado de eventos tromboembólicos venosos y arteriales, que se ve exacerbado por las modalidades terapéuticas convencionales como la cirugía, radioterapia y quimioterapia citotóxica. Las nuevas inmunoterapias añaden mecanismos adicionales de disfunción hemostática, los cuales incluyen activación inmune excesiva, producción de autoanticuerpos, disfunción endotelial, y una compleja interacción entre las vías inflamatorias y los mecanismos de activación de la coagulación. A diferencia de las complicaciones hemorrágicas y trombóticas asociadas a la quimioterapia tradicional, las alteraciones inducidas por inmunoterapia presentan características fisiopatológicas distintivas que requieren un enfoque diagnóstico y terapéutico específico. La incidencia reportada de estas complicaciones varía considerablemente según el tipo de inmunoterapia, la neoplasia subyacente, y los factores de riesgo individuales del paciente.

INHIBIDORES DE CHECKPOINT INMUNOLÓGICO (ICI)

Mecanismo de acción y contexto clínico

Los ICI actúan mediante el bloqueo de moléculas reguladoras del sistema inmune como PD-1 (programmed cell death-1), PD-L1 (programmed cell death ligand-1) y CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Al liberar los frenos del sistema inmune, estos agentes permiten una respuesta antitumoral más efectiva, transformando el pronóstico de múltiples neoplasias, incluyendo melanoma, cáncer de pulmón no a células pequeñas, carcinoma renal y enfermedad de Hodgkin.

Sin embargo, esta activación inmunológica no selectiva puede desencadenar eventos adversos inmunorrelacionados (EAIR) que afectan virtualmente

cualquier órgano, incluyendo el sistema hemostático. Las alteraciones hemostáticas y trombóticas asociadas a ICI constituyen un espectro clínico complejo que requiere reconocimiento temprano y manejo apropiado.

Epidemiología de las alteraciones hemostáticas

Las toxicidades hematológicas asociadas a ICI son relativamente infrecuentes pero potencialmente graves. Un análisis sistemático de ensayos clínicos estima la frecuencia global de EAIR hematológicos en aproximadamente 3,6% para todos los grados y 0,7% para grados III-IV[1]. La frecuencia varía según el tipo de ICI, siendo mayor con anti-PD-1 (4,1%) o anti-PD-L1 (4,7%) comparado con anti-CTLA-4 (0,5%)[1].

Un estudio de farmacovigilancia reciente que analizó la base de datos FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) entre 2014 y 2024 identificó 14753 casos de toxicidades hematológicas y eventos trombóticos asociados a ICI[2]. Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia (16,6%), trombocitopenia (11%), neutropenia (7,8%), mielosupresión (5,5%), pancitopenia (4,14%), coagulación intravascular diseminada (CID) (2,6%) y trombosis venosa profunda (TVP) (1,2%)[2]. El momento de aparición de EAIR hematológicos en monoterapia con ICI fue de 28 días (RIQ 11-79), y casi el 80% de ellos ocurrieron dentro de los primeros 3 meses[2].

Espectro de alteraciones hemostáticas

Trastornos hemorrágicos

Las complicaciones hemorrágicas asociadas a ICI incluyen un amplio espectro de manifestaciones:

Trombocitopenia inmune (PTI): Representa aproximadamente el 29% de los EAIR hematológicos reportados[1]. El tiempo medio de aparición es de aproximadamente 10 semanas tras el inicio del ICI, aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento (rango: 1-84 semanas)[1]. Es más frecuente en pacientes con melanoma y cáncer de pulmón y la combinación de ICI (p.ej. nivolumab + ipilimumab) aumenta el riesgo. Los mecanismos fisiopatológicos incluyen: disrupción de la inmunotolerancia (destrucción plaquetaria mediada por células T CD8+ autorreactivas, facilitación de la diferenciación B con expresión de autoanticuerpos antiplaquetarios y sobreexpresión de CD38) y defectos en la megacariocitopoyesis. El manejo terapéutico depende de la severidad de la trombocitopenia: los pacientes con trombocitopenia leve (75000-100000/mm^3) requieren observación estrecha, sin suspensión del ICI; aquellos con trombocitopenia moderada (50000-75000/mm^3) suelen requerir discontinuación transitoria del ICI y corticoides (4 semanas y luego reducción progresiva de dosis hasta las 6 semanas) y uso eventual de inmunoglobulina endovenosa (IGEV); los pacientes con trombocitopenia severa (<50000/mm^3) requieren suspensión permanente del ICI además de corticoides y/o IGEV; los casos refractarios pueden manejarse con rituximab, agonistas del receptor de trombopoyetina o inmunosupresores de segunda línea (azatioprina, ciclosporina)[3].

Existen reportes de casos de asociación de uso de ICI con la aparición de CID, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) inmune, hemofilia A adquirida y síndrome de von Willebrand adquirido; en estos casos, además del tratamiento específico está indicada la suspensión del ICI; la reintroducción del ICI una vez superado el episodio es controvertida, aunque en general suele desaconsejarse, dada su gravedad y la incertidumbre con respecto a la tasa de recurrencia[4,5].

Eventos trombóticos

Los eventos tromboembólicos representan una complicación significativa del tratamiento con ICI, con implicaciones pronósticas importantes.

Tromboembolismo venoso (TEV): Múltiples estudios han documentado un riesgo sustancialmente elevado de TEV en pacientes tratados con ICI. Un estudio de cohorte holandés demostró que la incidencia de trombosis venosa en pacientes que reciben ICI es 22,7 veces mayor (IC 95%: 16,6-31,0) comparada con la población general ajustada por edad y sexo[6]. Un análisis de 672 pacientes tratados con ICI en la Universidad de Viena reportó una incidencia acumulada de TEV del 12,9% (IC 95%: 8,2-18,5) durante una mediana de seguimiento de 8,5 meses[7]. Asimismo, la ocurrencia de TEV se asoció con un aumento significativo de la mortalidad (HR: 3,09; IC 95%: 2,07-4,60)[7]. Un estudio retrospectivo reciente de Awada y col. que incluyó 746 pacientes tratados con ICI reportó una incidencia acumulada de eventos trombóticos de 16,3%, de los cuales el 84% fueron TEV[8]; el 21,9% de estos eventos ocurrió durante los primeros 6 meses de tratamiento,

con una disminución progresiva subsiguiente[8]. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados no encontró un aumento significativo en el riesgo global de TEV en pacientes tratados con ICI comparado con regímenes sin ICI[9]. Sin embargo, la terapia combinada de inhibidores PD-1/PD-L1 con inhibidores CTLA-4 mostró un aumento significativo en la incidencia de TEV comparado con monoterapias (Peto OR: 2,23; IC 95%: 1,47-3,37)[9]. Al estratificar por tipo de tumor, sólo los pacientes con cáncer de pulmón mostraron un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de embolia pulmonar (EP) (Peto OR: 1,42; IC 95%: 1,02-1,97)[9].

Tromboembolismo arterial (TEA): El riesgo de eventos arteriales también está aumentado en pacientes tratados con ICI. El estudio holandés mencionado previamente reportó un riesgo aumentado de infarto de miocardio (3,0; IC 95%: 1,2-7,1) y de accidente cerebrovascular isquémico (3,2; IC 95%: 1,6-5,7) comparado con la población general[6]. El metaanálisis de ensayos aleatorizados demostró que los pacientes tratados con ICI tienen un riesgo aumentado de TEA (Peto OR: 1,58; IC 95%: 1,21-2,06) comparado con regímenes sin ICI[9]; al estratificar por tipo de ICI, solo los inhibidores de PD-L1 mostraron un aumento significativo en TEA (Peto OR: 2,07; IC 95%: 1,26-3,38)[9]. A diferencia de lo observado en el TEV, los eventos arteriales parecen ocurrir mayormente en períodos más tardíos: en el estudio de Awada y col. comentado previamente, el 11,5% de los eventos de TEA ocurrió durante los primeros 6 meses, aumentando progresivamente a 50%, 85,7% y 100% en intervalos sucesivos[8].

La ocurrencia de eventos trombóticos (tanto venosos como arteriales) durante el tratamiento con ICI se asoció con un aumento significativo de la mortalidad. El estudio holandés reportó un riesgo de mortalidad 2,3 veces mayor (IC 95%: 1,5-3,5) para pacientes con TEV y 2,2 veces mayor (IC 95%: 1,1-4,1) para pacientes con TEA(6). El análisis multivariado del estudio de Awada y col. confirmó que los eventos trombóticos son un predictor independiente de peor supervivencia (HR: 2,63; IC 95%: 1,90-3,58)[8].

Factores de riesgo

La identificación de factores de riesgo para eventos trombóticos en pacientes tratados con ICI es crucial para la estratificación y potencial prevención.

El estudio de Viena identificó que el antecedente de TEV predice significativamente la ocurrencia de nuevos eventos (HR: 3,69; IC 95%: 2,00-6,81), mientras que la presencia de metástasis mostró una asociación no significativa con el riesgo de TEV (HR: 1,71; IC 95%: 0,62-4,73); por otra parte, no se observó asociación de TEV con el estado funcional ECOG, el índice de comorbilidad de Charlson o el score de Khorana, y las tasas de TEV fueron comparables entre diferentes tipos tumorales y agentes ICI [7]. El estudio de Awada y col. identificó como predictores independientes de eventos trombóticos: antecedente de TEV (HR: 1,92, p=0,035), hemoglobina basal más baja (HR: 0,87, p=0,01) y mayor edad al inicio de la inmunoterapia (HR: 1,02 por año, p<0,001)[8]. Un estudio de cohorte danés que incluyó 3946 pacientes evaluó la utilidad del score de Khorana para estratificar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes tratados con ICI[10]. El riesgo de TEV a 6 meses fue 2,1% (IC 95%: 1,5-3,0) en la categoría de bajo riesgo (score 0), 2,6% (IC 95%: 2,0-3,4) en riesgo intermedio (score 1-2), y 3,7% (IC 95%: 2,1-5,9) en alto riesgo (score ≥3). Entre los pacientes elegibles para tromboprofilaxis primaria según guías internacionales (score de Khorana ≥2), el riesgo de TEV fue 4,1% (IC 95%: 3,1-5,4). Las categorías más altas de riesgo de Khorana también se asociaron con mayor riesgo a 6 meses de TEA y de cualquier evento tromboembólico[10].

Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a las alteraciones hemostáticas asociadas a ICI son complejos y multifactoriales. Una revisión reciente propone que estos trastornos pueden surgir de la activación inmune excesiva, la producción de autoanticuerpos y la intrincada interacción entre las vías inflamatorias y de la coagulación[9]. El estado protrombótico asociado a ICI puede relacionarse con múltiples mecanismos: activación endotelial mediada por citoquinas proinflamatorias, activación plaquetaria, generación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), y alteraciones en el balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes. La tendencia proaterogénica de los ICI también puede contribuir al aumento de eventos arteriales, particularmente en períodos más tardíos del tratamiento.

Manejo clínico de los eventos tromboembólicos:

El manejo de eventos trombóticos en pacientes

tratados con ICI sigue los principios generales del tratamiento antitrombótico en cáncer, con anticoagulación terapéutica para TEV establecido y manejo individualizado para eventos arteriales.

La tromboprofilaxis primaria en pacientes tratados con ICI permanece controversial. Aunque el score de Khorana puede estratificar el riesgo, los riesgos absolutos de TEV en pacientes tratados con ICI fueron menores que en ensayos aleatorizados de tromboprofilaxis, cuestionando el beneficio absoluto de la tromboprofilaxis primaria rutinaria en una población no seleccionada[2]. Dada la asociación entre eventos trombóticos y aumento de mortalidad, así como el patrón temporal de cambio de eventos venosos tempranos a arteriales tardíos, se requiere vigilancia clínica continua y periódica estratificación del riesgo[5].

Implicaciones clínicas y pronósticas

Las alteraciones hemostáticas asociadas a ICI, aunque relativamente infrecuentes, representan complicaciones potencialmente graves con impacto significativo en la morbimortalidad. La tasa de mortalidad reportada para EAIR hematológicos es del 14%, y tanto la CID como la TVP mostraron las mayores proporciones de mortalidad entre los eventos adversos más frecuentes[2].

Los eventos trombóticos tienen un impacto pronóstico particularmente adverso, con aumento significativo de la mortalidad tanto para TEV como para TEA[2,8]. Esta asociación persiste incluso después del ajuste de múltiples variables confusoras, sugiriendo que los eventos trombóticos son marcadores independientes de peor pronóstico, contribuyendo en forma directa al aumento de mortalidad. La incidencia de eventos trombóticos en estudios del mundo real es consistentemente mayor que la reportada en ensayos clínicos, destacando la importancia de la vigilancia clínica en la práctica diaria. El reconocimiento temprano, la estratificación de riesgo apropiada y el manejo oportuno son cruciales para optimizar los resultados en pacientes tratados con ICI.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS (ACBE)

Los ACBE son anticuerpos monoclonales que se unen a un antígeno de superficie de una célula efectora (típicamente CD3 en las células T) y a un antígeno de superficie en la célula neoplásica, lo cual lleva a la lisis de la célula tumoral por la célula efectora; si bien al momento actual los ACBE están recomendados para su uso como agentes únicos, también se encuentran en estudio en combinación con quimioterapia, otras inmunoterapias, ICI, otros ACBE y agonistas inmunes coestimulatorios[11]. Están aprobados para enfermedades oncohematológicas (linfomas B, mieloma, leucemia linfoblástica aguda) y algunos tumores sólidos (cáncer de pulmón). A pesar de su eficacia demostrada, estos agentes se asocian con un perfil de toxicidad distintivo que incluye alteraciones hemostáticas significativas.

Epidemiología de las complicaciones hemostáticas

Las alteraciones hemostáticas asociadas a ACBE han emergido como una preocupación clínica importante. En un análisis del sistema de notificación de eventos adversos de la FDA (FAERS) que incluyó 3668 casos relacionados con ACBE, se identificaron eventos adversos cardiovasculares en 747 casos (20,4%), de los cuales el sangrado representó el 3% de todas las notificaciones[12]. Un estudio más reciente enfocado en linfomas B recaídos/refractarios reportó eventos cardiovasculares en 336 de 1931 casos (17,4%), con sangrado como una de las tres complicaciones más frecuentes junto con shock e hipotensión [13]. En el contexto de tumores sólidos, particularmente cáncer de pulmón, un análisis sistemático de 910 pacientes tratados con ACBE (principalmente amivantamab) documentó eventos trombóticos en 222 pacientes (24%). El EP fue la complicación más frecuente, afectando al 10% de los pacientes, mientras que la TVP se presentó en el 7%[14].

Mecanismos fisiopatológicos

Las alteraciones hemostáticas asociadas a ACBE surgen de múltiples mecanismos interrelacionados. La activación inmune excesiva inducida por estos agentes desencadena una cascada inflamatoria que interfiere con la homeostasis de la coagulación[5]. El síndrome de liberación de citoquinas (SLC), presente en aproximadamente 40% de los pacientes tratados con ACBE, juega un papel central en la patogénesis de las complicaciones hemostáticas[15]. La producción de autoanticuerpos y la interacción compleja entre las vías inflamatorias y de la coagulación contribuyen al desarrollo de trastornos hemostáticos que van desde la trombocitopenia hasta la CID[5]. Aunque la CID es una complicación rara,

blinatumomab (anti CD3/CD19) mostró una asociación desproporcionada con este trastorno (OR: 3,02; IC 95% 1,98-4,60)[12].

Implicaciones clínicas y manejo

Las guías clínicas para la prevención y manejo de toxicidades causadas por ACBE permanecen limitadas y no se han integrado sistemáticamente en la práctica oncológica rutinaria[15]. La estratificación de riesgo y la vigilancia continua son fundamentales en la medida en que el uso de estos agentes en la práctica clínica oncológica se expanda[13].

CÉLULAS T CON RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR-T)

La terapia con CAR-T representa una innovación revolucionaria en el tratamiento de neoplasias hematológicas refractarias o recidivantes, incluyendo leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B), linfoma no Hodgkin (LNH) y mieloma múltiple (MM). Al momento actual, siete terapias de CAR-T han recibido aprobación de la FDA, las cuales mejoran significativamente las tasas de supervivencia en estos pacientes[16]. Sin embargo, las toxicidades asociadas, algunas graves y potencialmente mortales, constituyen una preocupación crítica, en particular las alteraciones de la hemostasia, las cuales pueden manifestarse como eventos hemorrágicos o trombóticos[16].

Epidemiología de las complicaciones hemostáticas

Las alteraciones de la coagulación representan una toxicidad emergente y significativa asociada a la terapia con CAR-T. Un metaanálisis de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) que incluyó 47 estudios con 7040 pacientes proporcionó estimaciones de estos eventos[17]. En estudios con seguimiento de hasta 6 meses, la incidencia agrupada de eventos trombóticos venosos fue de 2,4% (IC 95%: 1,4%-3,4%) por paciente-mes, mientras que en estudios con seguimiento mayor a 6 meses la tasa disminuyó a 0,1% (IC 95%, 0%-0,1%) por paciente-mes. Las incidencias agrupadas de cualquier evento hemorrágico por paciente-mes fueron de 1,9% (IC 95%: 0,6%-3,1%) en estudios con seguimiento de hasta 6 meses y 0,3% (IC 95%: 0%-0,8%) en aquellos con seguimiento mayor a 6 meses[17].

Las anormalidades de laboratorio en la coagulación se observan frecuentemente luego de la terapia con CAR-T, con tasas de incidencia que varían entre 7% y 96%, dependiendo de las características basales de la enfermedad, la edad del paciente y la dosis de infusión de CAR-T[16]. El sangrado, con una incidencia reportada de 2%-16%, se presenta usualmente dentro de los 6 días del inicio del SLC y se limita principalmente a tejidos mucocutáneos. Los eventos trombóticos, observados en 2%-11% de los pacientes, ocurren típicamente 14 días post-infusión de CAR-T, predominantemente en forma de TVP o EP[16].

En un análisis retrospectivo de 127 pacientes adultos con linfoma de células grandes B (LBCL) o LLA-B tratados con axicabtagene ciloleucel o CAR biespecífico CD19/CD22, 12 pacientes (9,4%) desarrollaron sangrado y 8 (6,3%) desarrollaron trombosis dentro de los primeros 3 meses. El sangrado ocurrió entre los días 8 y 30 (mediana, 17,5 días) y la trombosis entre los días 2 y 91 (mediana, 29 días)[18].

La CID representa una coagulopatía grave y potencialmente mortal frecuentemente reportada con la terapia con CAR-T, con una incidencia que oscila entre 6% y 29%; más de la mitad de los casos de CID progresan a falla multiorgánica, aumentando significativamente la mortalidad en estos pacientes[16]. Un consenso de expertos chinos propuso el término "coagulopatía asociada a terapia con CAR-T (CARAC)" para definir el sangrado y/o trombosis relacionados con disminución del recuento plaquetario y coagulopatía, que típicamente ocurre dentro de los 28 días del inicio del tratamiento[19].

Mecanismos fisiopatológicos

Las CAR-T anti-CD19, administradas en pacientes con neoplasias de células B, pueden proliferar en el receptor hasta 1000 veces, elevando los niveles de múltiples citoquinas como IL-6 e interferón-gamma. Estas sustancias proinflamatorias circulantes elevadas pueden causar SLC, que se manifiesta como fiebre, hipotensión y coagulopatía, y es potencialmente mortal[20]. Aunque los mecanismos de las alteraciones de la coagulación durante la terapia con CAR-T no están completamente elucidados, su estrecha correlación con el inicio del SLC, con niveles elevados de citoquinas (especialmente IL-6) y marcadores de activación endotelial, sugiere un papel importante de la hiperinflamación y la disfunción endotelial en su fisiopatología; existe evidencia adicional que indica que la activación del complemento

es también un contribuyente clave a la patogénesis de estas complicaciones[16, 21]. Los pacientes con SLC severo (grado ≥3) tienden a presentar alteraciones de coagulación más pronunciadas en comparación con pacientes con SLC grado <3[16]. Los niveles de citoquinas se correlacionan significativamente con cambios en tiempo de protrombina, aPTT, tiempo de trombina, dímero D y niveles de fibrinógeno[16].

Espectro clínico de las alteraciones hemostáticas

Las manifestaciones hemostáticas asociadas a la terapia con CAR-T abarcan tanto complicaciones hemorrágicas como trombóticas. Los sitios de sangrado incluyen: tracto genitourinario, tejidos blandos, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal y pulmón, y se asocian con características de CID[18]. Las manifestaciones más severas de coagulopatía (como hemorragia cerebral o alveolar) están documentada en 2-5% de los pacientes[16].

Un análisis de farmacovigilancia identificó trastornos hematológicos entre las nueve clases principales de reacciones adversas asociadas a CAR-T, con superposición significativa con SLC (390 casos), trastornos neurológicos (511 casos) e infecciones (156 casos)(22); esta alta superposición indica que los pacientes que experimentan toxicidades relacionadas con CAR-T frecuentemente desarrollan complicaciones concurrentes múltiples en lugar de eventos aislados. Como dato adicional las manifestaciones hemostáticas incluyeron: trombocitopenia (2,7%), CID (1,4%) y coagulopatía no especificada (2,2%); si bien la CID tuvo una baja incidencia, fue la complicación hematológica con mayor mortalidad (6,7%) [22].

En un estudio retrospectivo de farmacovigilancia de CAR-T anti-CD19 (axicabtagene-ciloleucel y tisagenlecleucel) que incluyó 2657 pacientes, se evaluaron los eventos adversos cardiovasculares y pulmonares asociados con esta terapia, incluyendo eventos de TEV; el TEV estuvo asociado sólo con el tratamiento con axicabtagene-ciloleucel (OR: 1,86; IC 95%: 1,28-2,70), y en 65% de los casos hubo superposición con SLC; la tasa de letalidad fue de 33%[23].

Cronología y factores de riesgo

El riesgo tanto de trombosis como de sangrado después de la terapia CAR-T parece ser más alto en los meses iniciales posteriores a la infusión[17,18]. En un estudio retrospectivo de 127 pacientes tratados con CAR-T anti CD19 o con un producto biespecífico (CD19/CD22) se observó, en el análisis univariado, que los pacientes con sangrado tuvieron mayor edad, recuentos plaquetarios basales más bajos (86000/mm^3 vs, 178000/mm^3; $p < 0.01$), nadires de plaquetas y fibrinógeno más bajos y LDH elevada[18]; el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes (ICANS) también mostró asociación con alteraciones hemostáticas: los pacientes con ICANS severo (grado ≥3), en comparación con ICANS grados 0-2, tuvieron aumento de sangrado (50% vs 15%; p = 0,01), mayor riesgo de trombosis (50% vs 16%; p = 0,04), prolongación del tiempo de protrombina, hipofibrinogenemia y dímero D elevado; en el modelo de regresión logística multivariada los recuentos plaquetarios bajos pretratamiento se asociaron con mayor riesgo de sangrado[18].

Implicancias pronósticas y manejo clínico

El impacto de las alteraciones de la coagulación en la efectividad de la terapia con CAR-T es poco claro. No hay evidencia que haya demostrado en forma concluyente que tales anormalidades, incluso siendo severas, disminuyan las tasas de remisión del tratamiento con CAR-T[16]. Sin embargo, las tasas de morbimortalidad que conllevan enfatizan la necesidad de monitoreo y manejo cuidadoso en esta población.

El SLC puede ser atenuado mediante la administración de tocilizumab, anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de IL-6, (fármaco aprobado por FDA en esta indicación) o corticoides, como agentes de segunda línea[20].

Los pacientes con trombocitopenia o ICANS severo tienen mayor riesgo de sangrado y deben ser monitoreados estrechamente, particularmente dentro del primer mes después de la terapia con CAR-T[18]. Es necesaria la investigación enfocada en identificar biomarcadores circulantes capaces de predecir el inicio y la severidad de la toxicidad, así como estratificar a los pacientes en riesgo de mortalidad temprana no relacionada con recaída de la enfermedad oncológica[21]. Los biomarcadores de disfunción endotelial y otras vías relacionadas con el desarrollo de toxicidades podrían tener valor pronóstico y de monitoreo potencial con impacto en la práctica clínica, para mejorar la estratificación de riesgo y el seguimiento terapéutico[21].

Consideraciones sobre tratamiento antitrombótico

La eficacia y la seguridad del uso de tromboprofilaxis en pacientes que reciben CAR-T es incierta, dada la escasez de estudios al respecto[17]. En el estudio de Johnsrud y col. (estudio retrospectivo de 127 pacientes tratados con CAR-T anti CD19 o con un producto biespecífico -CD19/CD22-) el 10% de los pacientes recibió anticoagulación profiláctica o terapéutica; sólo el 27% de quienes recibían anticoagulación temprana post-infusión (< 30 días) debieron suspenderla temporariamente por trombocitopenia; no se observaron complicaciones de sangrado en los pacientes anticoagulados y tampoco hubo recurrencia trombótica luego de suspender la anticoagulación[18].

Conclusiones

Las alteraciones de la hemostasia representan complicaciones significativas de las nuevas terapias antineoplásicas de base inmunológica, incluyendo inhibidores de checkpoint inmunológico, anticuerpos biespecíficos, y células CAR-T. Estas complicaciones abarcan un espectro amplio que incluye eventos trombóticos, manifestaciones hemorrágicas, y coagulopatías complejas como la CID.

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes involucran la activación inmune excesiva, la producción de autoanticuerpos, la disfunción endotelial, y la interacción compleja entre las vías inflamatorias y de la coagulación. La incidencia de estas complicaciones varía según el tipo de inmunoterapia, con tasas de eventos tromboembólicos venosos que pueden alcanzar 11% a 12 meses en pacientes tratados con ICI, y tasas de coagulopatía que pueden alcanzar 29% en pacientes que reciben CAR-T.

El reconocimiento temprano de estas complicaciones es fundamental para optimizar los resultados clínicos. El monitoreo sistemático de parámetros de coagulación, particularmente en pacientes de alto riesgo, permite la identificación temprana de alteraciones y la implementación de intervenciones apropiadas. Los biomarcadores emergentes y los marcadores de activación endotelial, se presentan como promisorios para mejorar la predicción del riesgo.

El manejo de estas complicaciones requiere un enfoque multidisciplinario que incluya la suspensión o modificación de la inmunoterapia cuando sea apropiado, el uso de inmunomoduladores como corticoides e IVIG para toxicidades hematológicas relacionadas con ICI, y el uso de tocilizumab y glucocorticoides para el SLC asociado a CAR-T. El soporte con productos sanguíneos y factores de coagulación debe individualizarse según la presentación clínica y los parámetros de laboratorio.

Las perspectivas futuras incluyen el desarrollo de biomarcadores predictivos más precisos, la optimización de estrategias de mitigación que preserven la eficacia antitumoral, y la implementación de medicina de precisión para personalizar tanto la selección de terapia como el manejo de toxicidades. Los ensayos clínicos prospectivos diseñados específicamente para evaluar estas estrategias serán esenciales para mejorar la eficacia y la seguridad de estos agentes.

En conclusión, a medida que el uso de inmunoterapias continúa expandiéndose en oncología, la comprensión y el manejo de las alteraciones de la hemostasia asociadas a ellas se vuelven cada vez más importantes. La educación de los profesionales de la salud sobre estas complicaciones, el desarrollo de protocolos estandarizados de monitoreo y manejo, y la investigación continua en mecanismos fisiopatológicos y estrategias terapéuticas son esenciales para maximizar los beneficios de estas terapias revolucionarias mientras se minimizan sus riesgos asociados.

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

Bibliografía

1. Michot JM, Lazarovici J, Tieu A y col. Haematological Immune-Related Adverse Events With Immune Checkpoint Inhibitors, How to Manage? Eur J Cancer 2019; 122: 72-90.
2. Hou J, Mu G, Zhang Z, Xiang Q, Cui Y. Hematological Toxicities and Thrombosis Risk Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Pharmacovigilance Study From 2014 to 2024. Cancer Immunol Immunother 2026; 75: 147.
3. Dai Y, Yang W, Sun Z, Wu L, Shao K, Wu D. Current Knowledge of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Thrombocytopenia: Epidemiology, Mechanisms, and Management. Cancer Med 2026; 15(5): e71948.

4. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD y col. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2021; 39(36): 4073-4126.

5. Li Y, Jiang H, Luo L, Mei H. Immunotherapy-associated hemostatic abnormalities: bleeding and thrombotic complications. Ann Hematol 2025; 104(7): 3537-3551.

6. van Lent A, Puscasu R, Kaasjager KAH y col. Venous and Arterial Thrombosis in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. PLoS One 2025; 20(4): e0321112.

7. Moik F, Chan WE, Wiedemann S y col. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Venous and Arterial Thromboembolism in Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Blood 2021; 137(12): 1669-1678.

8. Awada A, Ghais A, Faraj S y col. Thrombotic events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: Incidence, risk factors, and prognostic outcomes from a retrospective cohort study. J Clin Oncol 2026; 44(suppl 16): abstract e24155.

9. Ma Z, Sun X, Zhang Y y col. Risk of Thromboembolic Events in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Thromb Haemost. 2022; 122(10): 1757-1766.

10. Overvad TF, Skjøth F, Piazza G y col. The Khorana Score and Venous and Arterial Thrombosis in Patients With Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Danish Cohort Study. J Thromb Haemost 2022; 20(12): 2921-2929.

11. de Assis LH, Fassi DE, Hutchings M. Bispecific antibody therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2023; 2023(1): 216-222.

12. Sayed A, Munir M, Ghazi SM y col. Cardiovascular toxicities associated with bispecific T-cell engager therapy. J Immunother Cancer 2024; 12(2): e008518.

13. Munir M, Sayed A, Lee DH y col. Cardiovascular adverse events associated with bispecific antibodies in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphomas. J Hematol Oncol 2026; 19(1): 33.

14. Basharat A, Khan S, Ullah A y col. Thrombotic events and mortality associated with bispecific antibodies in lung cancer: A systematic review. J Clin Oncol 2025; 43(Suppl 16): e15101.

15. Zhu Y, Liu K, Rosen ST, Liu W, Zhu H. Treatment-related adverse events of CD3-based T cell-engaging bispecific antibodies in patients with cancer: a meta-analysis of clinical trials. Lancet Oncol 2026; 27(7): 893-902.

16. Khatib H, Parizat A, Halloun J y col. Platelet and Fibrinogen Dynamics After CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma May Predict ICANS Onset. European Journal of Haematology 2026; 116(6): 835-844

17. Bindal P, Patell R, Chiasakul T y col. A meta-analysis to assess the risk of bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. J Thromb Haemost 2024; 22(7): 2071-2080.

18. Johnsrud A, Craig J, Baird J y col. Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy. Blood Adv 2021; 5(21): 4465-4475.

19. Mei H, Chen F, Han Y y col. Chinese Expert Consensus on the Management of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy-Associated Coagulopathy. Chin Med J (Engl) 2022; 135(14): 1639-1641.

20. Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T Cells and T-Cell Therapies for Cancer: A Translational Science Review. JAMA 2024; 332(22): 1924–1935.

21. Moreno-Castaño AB, Iraola G, Martínez-Cibrián N y col. Endothelial dysfunction and hemostatic imbalance in CAR T-cell-associated toxicities: pathophysiological insights and the role of circulating biomarkers. Front Immunol 2025; 16: 1699894.

22. Dolladille C, Ederhy S, Ezine E y col. Chimeric antigen receptor T -cells safety: A pharmacovigilance and meta-analysis study. Am J Hematol 2021; 96(9): 1101-1111.

23. Goldman A, Maor E, Bomze D y col. Adverse Cardiovascular and Pulmonary Events Associated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. J Am Coll Cardiol 2021; 78(18): 1800-1813.

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

Una mirada hacia el futuro en hemostasia: trombocitopenia inmune, nuevas terapias hemostáticas y anticoagulantes

Looking toward the future in hemostasis: immune thrombocytopenia, novel hemostatic therapies, and anticoagulants

Paulo Colimodio.

Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Austral. Pilar, Buenos Aires, Argentina.

pcolimod@hospitalaustral.edu.ar

SIMPOSIO: ESCENAS DEL PRÓXIMO CAPÍTULO. UNA MIRADA HACIA EL FUTURO EN HEMOSTASIA.

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 238-253, 2026

Palabras claves: trombocitopenia inmune; enfermedad de von Willebrand; terapias de reequilibrio; anticoagulantes anti-factor XI/XIa.

Keywords: immune thrombocytopenia; von Willebrand disease; rebalancing therapies; anticoagulants anti-factor XI/XIa.

Introducción

La innovación farmacológica en hemostasia y trombosis se ha acelerado de manera notable durante los últimos años. Durante décadas, el tratamiento de los trastornos hemorrágicos se apoyó fundamentalmente en la reposición de componentes deficientes, mientras que la trombocitopenia inmune (PTI) fue tratada mediante inmunosupresión inespecífica, estimulación de la producción plaquetaria o esplenectomía. En paralelo, la prevención de la trombosis se basó en antagonistas de la vitamina K, heparinas, anticoagulantes orales directos y antiagregantes que reducen la formación del trombo, pero a costa de un incremento variable del riesgo hemorrágico.[1-4]

El desarrollo contemporáneo de nuevas terapias propone una lógica diferente. En lugar de actuar de manera inespecífica sobre la inmunidad, la coagulación o la función plaquetaria, las nuevas plataformas intentan intervenir sobre mecanismos particulares de enfermedad, con un objetivo más definido y preciso. En PTI, la inhibición del receptor neonatal Fc, la tirosina quinasa de Bruton, SYK, BAFF-R o CD38 permite actuar sobre autoanticuerpos, células B, macrófagos y células plasmáticas.3 En los trastornos hemorrágicos, diferentes estrategias buscan prolongar la vida media de proteínas endógenas, reequilibrar la coagulación, concentrar la generación de trombina en el sitio de lesión o reemplazar de manera precisa una enzima deficiente. En el campo antitrombótico, los inhibidores de FXI y FXIa intentan reducir la trombosis desde el mecanismo de activación con menor interferencia sobre la hemostasia global.

Estas terapias presentan grados muy diferentes de madurez. Algunas cuentan con ensayos fase III, publicaciones pivotales y procesos regulatorios en curso; otras se encuentran en fase I o II y un grupo menor permanece en etapa preclínica, aunque con mecanismos potencialmente disruptivos. Esta heterogeneidad obliga a diferenciar el grado de innovación científica de la proximidad a la práctica.

La presente revisión analiza las estrategias novedosas con mayor relevancia clínica para el especialista en hemostasia. Se priorizan las moléculas con estudios

clínicos avanzados y se mencionan, además, algunas innovaciones disruptivas en etapas experimentales o clínicas iniciales con potencial futuro.

El desarrollo se organiza en tres áreas:

- Nuevas terapias en PTI
- Nuevas estrategias hemostáticas para la enfermedad de von Willebrand, la trombastenia de Glanzmann y la púrpura trombótica trombocitopénica
- Evolución de los anticoagulantes.

En cada sección se consideran el mecanismo de acción, el diseño de los estudios principales, la magnitud y duración de la respuesta, las señales de seguridad y el posible lugar de cada estrategia en la práctica.

Nuevas terapias en trombocitopenia inmune

La PTI es una enfermedad inmunomediada heterogénea. La destrucción de plaquetas opsonizadas, la alteración de la megacariopoyesis, la activación de receptores Fc, la persistencia de células B autorreactivas y la producción de autoanticuerpos por plasmablastos o células plasmáticas de larga vida contribuyen en proporción variable en cada paciente. Esta heterogeneidad explica por qué una misma secuencia terapéutica genera respuestas muy diferentes y sostiene el interés por tratamientos dirigidos al mecanismo inmunológico predominante.[1-3]

La disponibilidad de agonistas del receptor de trombopoyetina, rituximab, fostamatinib y la esplenectomía modificó el pronóstico de la PTI persistente o crónica. Sin embargo, persisten importantes necesidades no cubiertas: dependencia de tratamientos continuos, refractariedad a múltiples líneas terapéuticas, recaídas tras la suspensión, ausencia de biomarcadores predictivos, riesgo trombótico, toxicidad inmunológica y una proporción de pacientes multirrefractarios.

Las nuevas terapias pueden agruparse según el mecanismo o la etapa inmunopatogénica sobre la que actúan (Figuras 1 y 2):

- señalización de células B y receptores Fc: inhibidores de BTK y SYK;
- autoanticuerpos circulantes: inhibidores de FcRn;
- supervivencia y depleción de células B: inhibidores de BAFF-R;
- células plasmáticas productoras de autoanticuerpos: anticuerpos anti-CD38.

Rilzabrutinib: inhibición reversible de BTK

Rilzabrutinib es un inhibidor oral, selectivo y covalente reversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). A diferencia de los inhibidores irreversibles utilizados en enfermedades linfoproliferativas, fue diseñado para modular múltiples vías relacionadas con PTI, incluyendo la señalización del receptor de células B y la activación de receptores Fcγ en macrófagos. Como consecuencia, reduce la activación inmune y la fagocitosis de plaquetas opsonizadas.

El estudio LUNA 3 fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Incluyó 202 adultos con PTI persistente o crónica previamente tratados; 133 recibieron rilzabrutinib y 69 placebo. La mediana de edad fue de 47 años, 63% eran mujeres, la duración mediana de la enfermedad fue de 7,7 años y 28% había realizado previamente esplenectomía. La dosis evaluada fue

Figura 1. Blancos terapéuticos

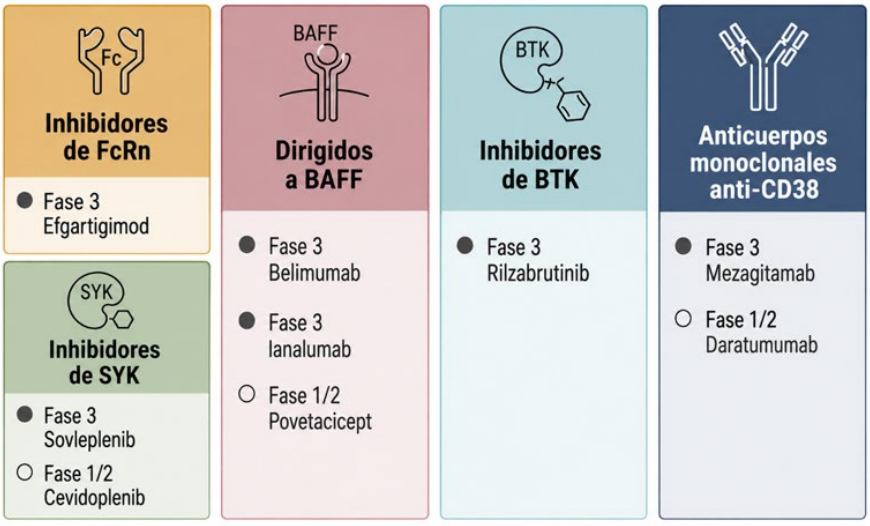
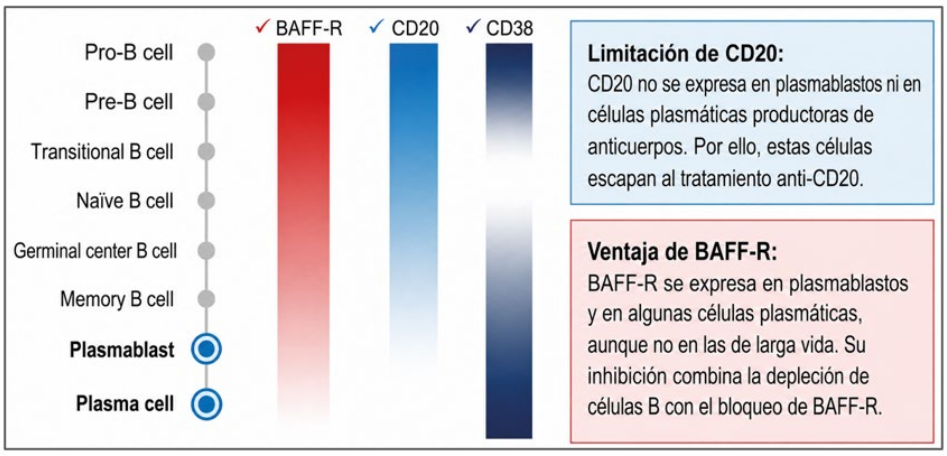


Figura 2. Desarrollo de células B y blancos terapéuticos



de 400 mg por vía oral cada 12 horas durante 24 semanas.

El objetivo primario de evaluación fue la respuesta plaquetaria duradera, definida como un recuento de plaquetas igual o superior a 50×10^9/L durante una proporción preestablecida de las últimas semanas de tratamiento, sin terapia de rescate. Se alcanzó en 31 pacientes (23%) tratados con rilzabrutinib y en ninguno de los asignados a placebo ($p < 0,0001$). Todos los criterios secundarios de eficacia fueron significativamente superiores con rilzabrutinib ($p < 0,05$). Entre quienes respondieron, la mediana del tiempo hasta la primera respuesta plaquetaria fue de 15 días. Rilzabrutinib redujo en 52% el uso de terapia de rescate ($p = 0,0007$), mejoró las puntuaciones de sangrado en la semana 25 ($p = 0,0006$) y produjo una mejoría sostenida de la fatiga física desde la semana 13 ($p = 0,01$) hasta la semana 25 ($p = 0,0003$).[5]

Los eventos adversos fueron predominantemente gastrointestinales y de intensidad leve o moderada. Los más frecuentes fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal y cefalea. En los estudios de fase II no se identificó una señal importante de infecciones graves, trombosis o sangrado atribuible al tratamiento.[6]

Un análisis integrado de LUNA 2 y LUNA 3 presentado en ISTH 2026 evaluó la seguridad cardiovascular, dada la asociación de otros inhibidores de BTK con fibrilación auricular, hipertensión y sangrado. El análisis no identificó una nueva señal cardiovascular, aunque estos resultados se encuentran disponibles principalmente como comunicación de congreso y deberán confirmarse mediante publicación completa.[7]

Desde una perspectiva práctica, rilzabrutinib ofrece una alternativa oral en pacientes previamente tratados y puede resultar atractivo cuando se desea evitar inmunosupresión celular prolongada o una exposición indefinida a agonistas del receptor de trombopoyetina. Podría considerarse después de una respuesta insuficiente a corticoides, en pacientes que no toleran TPO-RA, antes de la esplenectomía o en enfermedad multirrefractaria.

Su principal limitación es que la respuesta duradera se observa en aproximadamente uno de cada cuatro pacientes. Aún no existen biomarcadores clínicos o inmunológicos que identifiquen de manera confiable a quienes responderán. Su incorporación a la práctica requerirá, por lo tanto, criterios claros para evaluar la respuesta y suspender precozmente el tratamiento cuando no se obtenga beneficio.

Efgartigimod: reducción rápida y reversible de IgG

Efgartigimod es un fragmento Fc modificado que antagoniza el receptor neonatal Fc (FcRn). Al bloquear el reciclado de IgG, favorece su degradación lisosomal y reduce los autoanticuerpos circulantes sin producir depleción directa de células B o plasmáticas.

ADVANCE IV fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en adultos con PTI persistente o crónica previamente tratados. De los 205 pacientes evaluados, 131 fueron aleatorizados: 86 recibieron efgartigimod y 45, placebo. Se trató de una población con enfermedad de larga evolución, con una mediana de 10,6 años desde el diagnóstico; 67% (88/131) había recibido al menos tres tratamientos previos. Efgartigimod se administró por vía intravenosa en dosis de 10 mg/

kg, inicialmente una vez por semana durante cuatro semanas y luego con una frecuencia ajustada según la respuesta plaquetaria.

El criterio principal de valoración fue la respuesta plaquetaria sostenida, definida como recuentos iguales o superiores a 50×10^9/L durante al menos cuatro de las últimas seis semanas del período evaluado, sin tratamiento de rescate. La respuesta se alcanzó en aproximadamente 22% de los pacientes con PTI crónica tratados con efgartigimod, frente a alrededor de 5% con placebo (p = 0,032; diferencia ajustada: 16%; IC 95%: 2,6-26,4).[8]

La respuesta se observó en pacientes altamente pretratados y estuvo relacionada con la reducción de IgG. El beneficio fue más evidente en PTI crónica que en enfermedad persistente.

Posteriormente, un análisis de ADVANCE IV y de su extensión abierta, ADVANCE IV+, evaluó el tiempo hasta alcanzar respuestas consecutivas. Una proporción de pacientes logró dos recuentos consecutivos iguales o superiores a 50×10^9/L durante las primeras seis semanas, con incrementos plaquetarios observados desde aproximadamente la primera semana. Estos resultados fueron presentados en EHA e ISTH 2026 y publicados como resumen de congreso.[9]

El perfil de seguridad fue, en general, comparable con el placebo. La reducción de IgG obliga a monitorizar infecciones, concentraciones de inmunoglobulinas y exposición acumulada, especialmente en pacientes que reciben otras terapias inmunomoduladoras. Tras suspender el fármaco se observó recuperación de las concentraciones de IgG, acompañada por pérdida de la respuesta plaquetaria en una proporción de pacientes.

Recientemente se evaluó la eficacia y la seguridad de efgartigimod PH20 subcutáneo en adultos con PTI primaria. ADVANCE SC fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. Aunque el fármaco fue bien tolerado por vía subcutánea, no demostró beneficio frente al placebo en la proporción de pacientes que alcanzó recuentos plaquetarios superiores a 50×10^9/L en cuatro de las seis visitas evaluadas.[10]

Desde una perspectiva práctica, efgartigimod podría competir con inmunoglobulina intravenosa en determinados escenarios o utilizarse por ciclos cuando se necesita una respuesta relativamente rápida y reversible. Podría ser útil en el período perioperatorio, en pacientes con contraindicación para una inmunosupresión celular prolongada o cuando existe evidencia de una enfermedad predominantemente mediada por IgG.

Las principales limitaciones son la necesidad de administración repetida, la proporción restringida de respondedores y la ausencia de biomarcadores capaces de identificar qué pacientes presentan una PTI principalmente dependiente de autoanticuerpos IgG circulantes.

Ianalumab: tratamiento finito dirigido a células B

Ianalumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra BAFF-R. Combina depleción de células B mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y bloqueo de la señal de supervivencia y maduración mediada por BAFF-R. Su objetivo no es únicamente elevar las plaquetas durante la exposición al tratamiento, sino modificar el compartimento B autorreactivo.

El estudio VAYHIT2 fue un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó adultos con PTI primaria y respuesta insuficiente o recaída después de corticoides. Los pacientes fueron asignados a Ianalumab 9 mg/kg, Ianalumab 3 mg/kg o placebo. Todos recibieron eltrombopag como tratamiento inicial y se administraron cuatro infusiones mensuales de ianalumab.

El objetivo primario fue el tiempo hasta fracaso terapéutico. Se consideró fracaso la pérdida de respuesta plaquetaria, la aparición de sangrado clínicamente significativo, la necesidad de tratamiento de rescate o el inicio de una nueva terapia para PTI.

Ianalumab prolongó significativamente el tiempo hasta el fracaso terapéutico. La probabilidad estimada de permanecer libre de recaída a los 12 meses fue de aproximadamente 54% con 9 mg/kg, 51% con 3 mg/kg y 30% con placebo. La proporción de pacientes con respuesta estable a los seis meses fue significativamente mayor con 9 mg/kg que con placebo (62% frente a 39%; p = 0,045). La frecuencia global de eventos adversos durante el tratamiento fue similar en los tres grupos.[11]

Su principal atractivo clínico es la posibilidad de administrar un tratamiento de exposición corta y obtener un beneficio que persista después de su suspensión. Esta estrategia podría posicionarse tempranamente después del fracaso de corticoides,

particularmente en pacientes jóvenes que desean evitar un tratamiento continuo y antes de considerar la esplenectomía.
No obstante, el estudio utilizó eltrombopag en todos los grupos, lo que dificulta atribuir con exactitud la respuesta inicial a Ianalumab. Además, la depleción de células B puede asociarse con hipogammaglobulinemia, infecciones y alteración de las respuestas vacunales. Será necesario definir la duración real de la remisión, el tiempo de recuperación del compartimento B y la seguridad más allá del seguimiento inicial.

Sovleplenib: una nueva generación de inhibidores de SYK

Sovleplenib es un inhibidor oral selectivo de la tirosina quinasa esplénica (SYK, por sus siglas en inglés). Al disminuir la señalización de los receptores Fcγ en los macrófagos, reduce la fagocitosis de las plaquetas opsonizadas. También puede interferir con la señalización del receptor de células B y actuar, por lo tanto, sobre más de una etapa de la respuesta inmunológica.
ESLIM-01 fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en adultos con PTI persistente o crónica previamente tratados. Sovleplenib se administró en dosis de 300 mg una vez al día. La respuesta plaquetaria duradera se alcanzó en 48,4% de los pacientes tratados y en ninguno de los asignados a placebo (diferencia: 48%; IC 95%: 40-57; $p < 0,0001$). El inicio de respuesta fue relativamente rápido y el beneficio se observó también en pacientes previamente expuestos a TPO-RA, con un perfil de seguridad tolerable y una mejoría en la calidad de vida.[12]
Sovleplenib representa una evolución conceptual respecto de fostamatinib. Su mayor selectividad por SYK podría traducirse en menor toxicidad, aunque esta hipótesis necesita confirmación comparativa. Los eventos que requieren vigilancia incluyen alteraciones gastrointestinales, hipertensión, elevación de transaminasas, neutropenia e infecciones.
En la práctica, los inhibidores de SYK podrían utilizarse en pacientes con destrucción plaquetaria predominante, en quienes no responden o no toleran los agonistas del receptor de trombopoyetina y como alternativa oral a fostamatinib. La principal limitación es que la evidencia pivotal procede fundamentalmente de población china, por lo que será necesario confirmar la generalización de los resultados en otras poblaciones.

Mezagitamab y daratumumab

Las células plasmáticas de larga vida pueden mantener la producción de autoanticuerpos incluso después de la depleción de células B CD20 positivas. Este mecanismo podría explicar la persistencia de PTI después de rituximab y constituye el fundamento para desarrollar terapias anti-CD38.
Mezagitamab es un anticuerpo anti-CD38 subcutáneo dirigido contra plasmablastos, células plasmáticas, células NK y otras poblaciones inmunológicas que expresan CD38. En un estudio fase II aleatorizado y controlado con placebo se evaluaron dosis de 100, 300 y 600 mg administradas durante ocho semanas.
La dosis de 600 mg produjo respuestas rápidas y persistentes después de finalizar el tratamiento. En los análisis comunicados, la proporción de pacientes con respuesta plaquetaria hasta la semana 16 fue considerablemente superior a placebo. Los resultados se publicaron en 2026 y el programa fase III se encuentra en desarrollo.[13,14]
El interés de mezagitamab radica en la posibilidad de administrar un tratamiento de duración limitada, con un beneficio potencialmente persistente luego de su suspensión. Sin embargo, persisten incertidumbres relacionadas con el reducido tamaño muestral de los estudios disponibles, la dosis óptima, la duración de la respuesta, la disminución de las células NK, la hipogammaglobulinemia y el riesgo de infecciones o de reactivaciones virales.
Daratumumab, reposicionado a partir de su utilización en el tratamiento del mieloma múltiple, aportó una prueba de concepto adicional en pacientes con PTI multirrefractaria. El estudio multicéntrico DART, abierto y de fase II, evaluó su seguridad y eficacia en 21 pacientes con PTI recidivante o refractaria a los corticoides, que habían recibido al menos una segunda línea de tratamiento, como agonistas del receptor de trombopoyetina o rituximab.
Luego de un período inicial de evaluación de seguridad, los pacientes fueron distribuidos en dos cohortes, que recibieron 8 o 10 inyecciones subcutáneas semanales de daratumumab en una dosis de 1800 mg. Los criterios principales de evaluación fueron la seguridad y la respuesta, definida como la obtención de dos recuentos plaquetarios consecutivos ≥50 ×

10^9/L en la semana 12 para la primera cohorte y en la semana 16 para la segunda.

Al inicio del estudio, la mediana del recuento plaquetario fue de 17×10^9/L y los pacientes habían recibido una mediana de cuatro tratamientos previos. La mayoría de los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron transitorios y de grados 1 o 2.

Las infecciones fueron los eventos más frecuentes y se registraron en el 38% de los pacientes. Dos pacientes presentaron eventos adversos de grado 3: uno desarrolló una reacción relacionada con la administración del fármaco y otro una infección por SARS-CoV-2 asociada con insuficiencia renal aguda.

Diez pacientes (48%) alcanzaron el criterio principal de eficacia. Ocho (38%) presentaron una respuesta sostenida, definida como dos recuentos plaquetarios consecutivos $\geq 50 \times 10^9$/L en la semana 24, aunque dos de ellos recayeron posteriormente. Las tasas de respuesta y de recaída fueron similares en ambas cohortes. Asimismo, los pacientes que respondieron al tratamiento mostraron una mejoría de la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario de salud SF-36.

Daratumumab redujo los niveles de inmunoglobulinas en todos los pacientes y produjo una disminución sustancial de las células CD38+ tanto en sangre periférica como en médula ósea. No se identificaron diferencias significativas en los niveles de anticuerpos antiplaquetarios entre los pacientes respondedores y los no respondedores.

Estos resultados respaldan la relevancia de CD38 como diana terapéutica en la PTI: aproximadamente la mitad de los pacientes alcanzó una respuesta inicial, aunque una proporción menor la mantuvo hasta la semana 24.[15]

Daratumumab no parece destinado al tratamiento generalizado de la PTI. Su lugar potencial se encontraría en pacientes con enfermedad grave y multirrefractaria, luego del fracaso de los corticoides, los TPO-RA, rituximab y las terapias dirigidas contra SYK o BTK. El riesgo de infecciones, hipogammaglobulinemia, interferencia con las pruebas de compatibilidad transfusional y depleción prolongada de células plasmáticas obliga a restringir su utilización a centros especializados y con experiencia en el manejo de estas complicaciones.

La principal contribución de los anticuerpos dirigidos contra CD38 consiste en demostrar que las células plasmáticas de larga vida representan un blanco terapéutico clínicamente relevante. La elección entre la inhibición de FcRn, BTK, SYK, BAFF-R o CD38 no debería interpretarse como una secuencia terapéutica lineal, sino como una oportunidad futura para adaptar el tratamiento al mecanismo inmunológico predominante en cada paciente.

Desde una perspectiva práctica, estas terapias novedosas podrían organizarse de acuerdo con el perfil biológico de la respuesta que se pretende obtener:

- Los inhibidores de FcRn permiten obtener respuestas rápidas y reversibles al acelerar la eliminación de las inmunoglobulinas patogénicas.
- Los inhibidores de BTK o SYK constituyen alternativas orales dirigidas a modular la activación inmunitaria y la fagocitosis de las plaquetas.
- Ianalumab y los anticuerpos dirigidos contra CD38 resultan especialmente atractivos en la enfermedad multirrefractaria, ya que buscan disminuir de manera más profunda y sostenida la producción de anticuerpos antiplaquetarios mediante la depleción de células B, plasmablastos y, en el caso de los anticuerpos anti-CD38, células plasmáticas.

Todavía no se dispone de biomarcadores validados que permitan identificar el mecanismo inmunológico predominante y asignar a cada paciente una estrategia terapéutica específica. No obstante, este marco fisiopatológico amplía las posibilidades de tratamiento para aquellos pacientes que actualmente no logran una respuesta adecuada con los esquemas disponibles.

CAR-T en PTI multirrefractaria

La terapia con células T modificadas para expresar receptores quiméricos de antígeno (CAR-T) representa una estrategia emergente para pacientes con PTI grave y multirrefractaria. Su objetivo no es sólo aumentar el recuento plaquetario, sino producir una depleción profunda y potencialmente sostenida de las poblaciones celulares responsables de la producción de autoanticuerpos.

Las primeras experiencias clínicas utilizaron CAR-T dirigidas contra CD19 y mostraron recuperación plaquetaria y remisiones sostenidas en pacientes con PTI primaria o asociada con lupus, tras el fracaso de múltiples tratamientos.[16,17] Más recientemente, las CAR-T dirigidas contra BCMA ampliaron esta estrategia hacia las células plasmáticas de larga vida,

que pueden persistir después de terapias contra CD19 o CD20. En 2026, la primera serie de cuatro pacientes con PTI primaria refractaria tratados con CAR-T anti-BCMA mostró recuperación plaquetaria rápida y sostenida, con remisiones completas sin tratamiento de hasta 15 meses. [18]

Aunque estos resultados respaldan el potencial de una inmunomodulación profunda y duradera, la evidencia todavía procede de casos aislados y cohortes muy pequeñas. La linfodepleción previa, las infecciones, las citopenias prolongadas, la hipogammaglobulinemia, el síndrome de liberación de citocinas, la neurotoxicidad, el costo y la complejidad de fabricación limitan actualmente su aplicación a pacientes cuidadosamente seleccionados y tratados en centros especializados. Diversos estudios se encuentran evaluando estrategias dirigidas contra CD19, BCMA o ambos blancos.

Nuevas estrategias hemostáticas

La innovación en los trastornos hemorrágicos se está desplazando desde la reposición episódica hacia estrategias profilácticas, idealmente de administración subcutánea, orientadas a mejorar la estabilidad, la cinética y la vida media de las proteínas endógenas, así como a restablecer el equilibrio de la coagulación. Las nuevas moléculas se encuentran en distintas etapas de desarrollo, desde los primeros estudios en seres humanos hasta terapias ya aprobadas. A continuación, se describen brevemente las alternativas más relevantes que acompañan y contribuyen a consolidar este cambio de paradigma.

HMB-002: prolonga la vida media del VWF endógeno

HMB-002 es un anticuerpo monovalente dirigido al dominio CK del factor von Willebrand (VWF), diseñado para disminuir su depuración y elevar de manera sostenida las concentraciones de VWF y FVIII sin aportar proteína exógena (Figura 3).

El trabajo preclínico publicado recientemente mostró que HMB-002 incrementó los niveles circulantes de VWF, elevó secundariamente FVIII, prolongó su vida media y preservó funciones hemostáticas relevantes, incluyendo la interacción con plaquetas, colágeno y FVIII.[19]

Los primeros datos humanos fueron presentados en ISTH 2026 y corresponden a un estudio fase I/II, abierto y con dosis ascendentes subcutáneas, inicialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 1. Los objetivos incluyeron seguridad, farmacocinética, farmacodinamia, cambios en VWF:Ag, actividad de VWF y FVIII, y evidencia preliminar de eficacia.

El mayor potencial clínico se encuentra en la profilaxis subcutánea de pacientes con déficit cuantitativo de VWF. Su utilidad será probablemente menor en enfermedad tipo 3, donde prácticamente no existe VWF endógeno, y variable en los defectos cualitativos, en los que también podría prolongarse la circulación de una proteína disfuncional.

Desde una perspectiva práctica, HMB-002 podría ofrecer una alternativa a las infusiones repetidas de concentrados en pacientes con tipo 1 y fenotipo sangrante. Las principales áreas de vigilancia serán la inmunogenicidad, la elevación excesiva de FVIII, el riesgo trombótico y las diferencias de respuesta según el subtipo molecular.

Latarcibart: reequilibrio hemostático mediante inhibición de proteína S

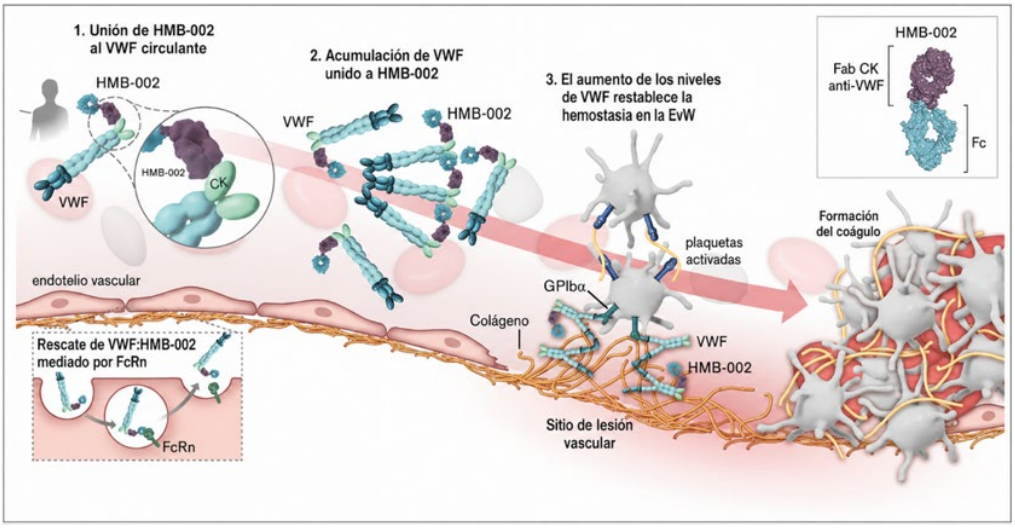
Latarcibart, previamente denominado VGA039, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra proteína S. La proteína S actúa como cofactor de la proteína C activada y de TFPIα; su inhibición reduce la actividad de estas vías anticoagulantes naturales, incrementa la generación de trombina y estabiliza el coágulo.

Los estudios fase I y I/II mostraron una farmacocinética prolongada y un efecto farmacodinámico sostenido, y permitieron explorar un régimen subcutáneo cada cuatro semanas en pacientes con enfermedad de von Willebrand.[20] Los datos de dosis múltiples presentados en ASH 2025 e ISTH 2026 mostraron una reducción clínicamente relevante de la tasa de sangrado y sustentaron el desarrollo de fase III.

Su principal ventaja es no depender del subtipo molecular específico de VWF. En teoría, podría utilizarse en pacientes con tipos 1, 2 e incluso tipo 3, al actuar mediante reequilibrio hemostático y no mediante reemplazo de la proteína deficiente.

La principal incertidumbre es el riesgo de sobrecorrección. La inhibición de proteína S podría aumentar la generación de trombina en pacientes con cáncer, uso de estrógenos, embarazo, obesidad, inmovilidad, edad avanzada o antecedentes de trombosis. Además, la vida media prolongada podría

Figura 3. Mecanismo de acción de HMB-002. Adaptado de Häger M. Blood Adv. 2026;10:2551-2562.



dificultar el manejo de una cirugía urgente o de un evento trombótico.

La fase III deberá definir no solo la reducción de sangrados, sino también los criterios de selección, el manejo perioperatorio, la necesidad de monitorización farmacodinámica y las estrategias ante una complicación trombótica.

Sutacimig: generación de trombina dirigida a la plaqueta activada

Sutacimig, previamente HMB-001, es un anticuerpo biespecífico que estabiliza FVIIa endógeno y lo dirige a TLT-1 en la superficie de las plaquetas activadas. Esta aproximación concentra la generación de trombina en el sitio de lesión y fue desarrollada inicialmente para trombastenia de Glanzmann (Figura 4).[21]

Un brazo del anticuerpo se une a FVIIa y prolonga su vida media. El otro reconoce TLT-1, expresado después de la activación plaquetaria. Como resultado, el FVIIa se localiza sobre la plaqueta activada, donde potencia la generación de trombina y la formación de fibrina.

Los resultados fase II presentados en ASH 2025 y la extensión comunicada en ISTH 2026 sugieren una reducción de los sangrados tratados y del requerimiento de terapias de rescate. La evidencia disponible continúa basada principalmente en comunicaciones de congresos, pero el programa avanzó hacia desarrollo pivotal.

Si los estudios fase III confirman estos resultados, sutacimig podría transformar el tratamiento de la trombastenia de Glanzmann al permitir el pasaje de transfusiones plaquetarias y rFVIIa episódicos a una profilaxis subcutánea sostenida. Esta estrategia sería especialmente valiosa en pacientes aloinmunizados, refractarios a las transfusiones o con sangrados frecuentes que requieren internaciones y procedimientos repetidos.

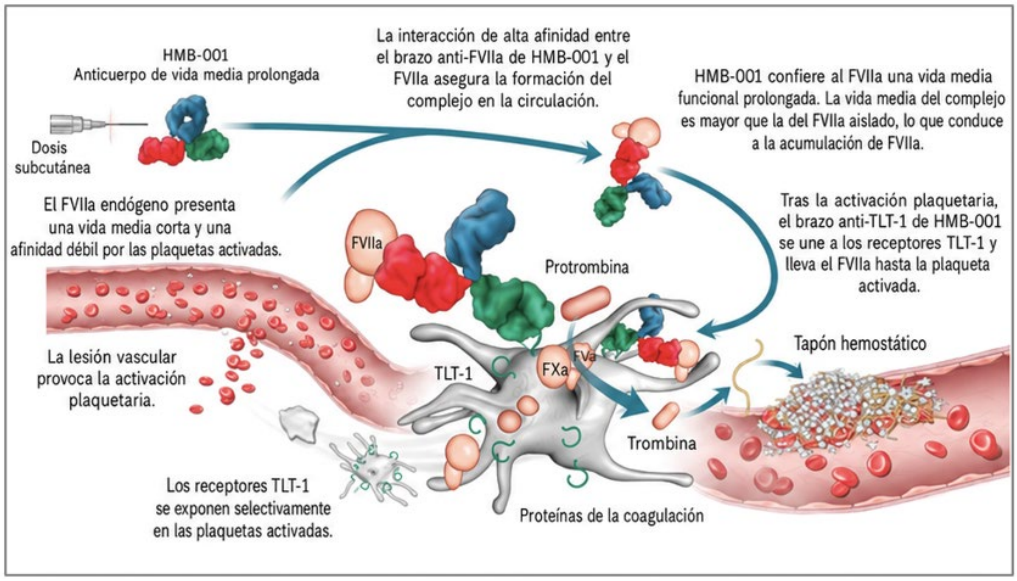
Las cuestiones pendientes incluyen el riesgo trombótico, la interacción con rFVIIa o transfusiones administradas como rescate, la inmunogenicidad y la duración óptima del tratamiento. También se explora su expansión al déficit congénito de FVII.

ADAMTS13 recombinante: del reemplazo plasmático a una terapia enzimática específica en PTT

La púrpura trombótica trombocitopénica congénita (PTTc) es causada por una deficiencia hereditaria grave de ADAMTS13, con actividad inferior a 10%. El tratamiento se basa en la reposición de ADAMTS13 mediante plasma fresco congelado, plasma tratado con solvente-detergente o concentrados plasmáticos con contenido variable de la enzima. Aunque estas estrategias reducen las recurrencias, presentan limitaciones relacionadas con la exposición a grandes volúmenes, reacciones alérgicas, sobrecarga circulatoria, infusiones prolongadas y niveles de ADAMTS13 bajos y variables. La actividad enzimática puede retornar a valores basales dentro de los cinco a diez días posteriores a la infusión de plasma.

El ADAMTS13 recombinante reemplaza directamente la enzima deficiente y restablece el clivaje

Figura 4. Mecanismo de acción de HMB-001. Adaptado de Gandhi PS. Nat Cardiovasc Res. 2024;3:166-180.



de los multímeros ultragrandes del factor von Willebrand. Es la primera terapia específica aprobada para profilaxis y tratamiento a demanda de pacientes adultos y pediátricos con PTTc.

El estudio pivotal fue un ensayo fase III, multinacional, prospectivo, abierto, aleatorizado, controlado y con diseño cruzado. Se incluyeron pacientes de 0 a 70 años con PTTc confirmada por actividad de ADAMTS13 inferior a 10% y estudio genético compatible. Los participantes recibieron durante seis meses ADAMTS13 recombinante 40 UI/kg por vía intravenosa, semanal o cada dos semanas, o tratamiento estándar con productos plasmáticos; luego cruzaron al tratamiento alternativo durante otros seis meses. Posteriormente, todos recibieron ADAMTS13 recombinante durante seis meses adicionales.[22]

El criterio principal de valoración fue la aparición de episodios agudos de PTT durante la profilaxis. También se evaluaron manifestaciones subagudas, trombocitopenia, hemólisis microangiopática, farmacocinética, seguridad e inmunogenicidad.

Se aleatorizaron 48 pacientes, entre 3 y 68 años. No se registraron episodios agudos de PTT durante la profilaxis con ADAMTS13 recombinante, mientras que se observó un episodio con el tratamiento estándar. La trombocitopenia se observó con una tasa anualizada de 0,74 con el recombinante y de 1,73 con plasma. También fueron menos frecuentes las manifestaciones de hemólisis microangiopática y los episodios subagudos.

La actividad máxima media de ADAMTS13 alcanzó 101% después de la infusión del producto recombinante, frente a 19% con el tratamiento estándar. La mediana de duración de la infusión fue cercana a cinco minutos con ADAMTS13 recombinante y de aproximadamente 132 minutos con los productos plasmáticos. Estos resultados muestran que la ventaja no es únicamente logística: permite alcanzar niveles fisiológicos, reproducibles y cuantificables de la enzima (Gráfico 1).[22]

Para el tratamiento a demanda de episodios agudos se utilizó un esquema de 40 UI/kg el primer día, 20 UI/kg el segundo día y 15 UI/kg diarios desde el tercer día hasta dos días después de la resolución. Los episodios tratados con esta estrategia mostraron recuperación plaquetaria y normalización de LDH sin necesidad posterior de plasma en los casos informados.

Presentaron eventos adversos el 71% de los pacientes durante el tratamiento con ADAMTS13 recombinante y 84% durante el tratamiento estándar; la mayoría fueron leves o moderados. Los eventos considerados relacionados con el tratamiento se observaron en 9% con el producto recombinante y en 48% con plasma.

Los eventos más frecuentes con ADAMTS13 recombinante fueron cefalea, diarrea, migraña, dolor abdominal, náuseas, infecciones respiratorias altas, mareos y vómitos. No se registraron interrupciones o suspensiones por eventos adversos durante la exposición al producto recombinante, mientras que

ocho pacientes requirieron interrupción o suspensión del tratamiento estándar. Tampoco se detectaron anticuerpos neutralizantes durante el ensayo pivotal.

El perfil de seguridad fue, por lo tanto, favorable frente a la terapia plasmática. Sin embargo, ante pérdida de respuesta, descenso inesperado de la actividad de ADAMTS13 o reaparición de trombocitopenia y hemólisis, debe evaluarse la posibilidad de inmunogenicidad, además de revisar adherencia, intervalos y desencadenantes intercurrentes.

El Registro Francés de Microangiopatías Trombóticas analizó 25 años de evolución de 88 pacientes con PTTc: 42 con inicio pediátrico, 33 con presentación durante el embarazo y 13 con inicio adulto.

Los pacientes con inicio pediátrico presentaron recurrencias tempranas y elevada carga de complicaciones neurológicas. Las pacientes con presentación durante el embarazo no mostraron recaídas fuera de la gestación, mientras que las formas de inicio adulto se asociaron con mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y deterioro renal. También fueron frecuentes los trastornos neurocognitivos y de salud mental.

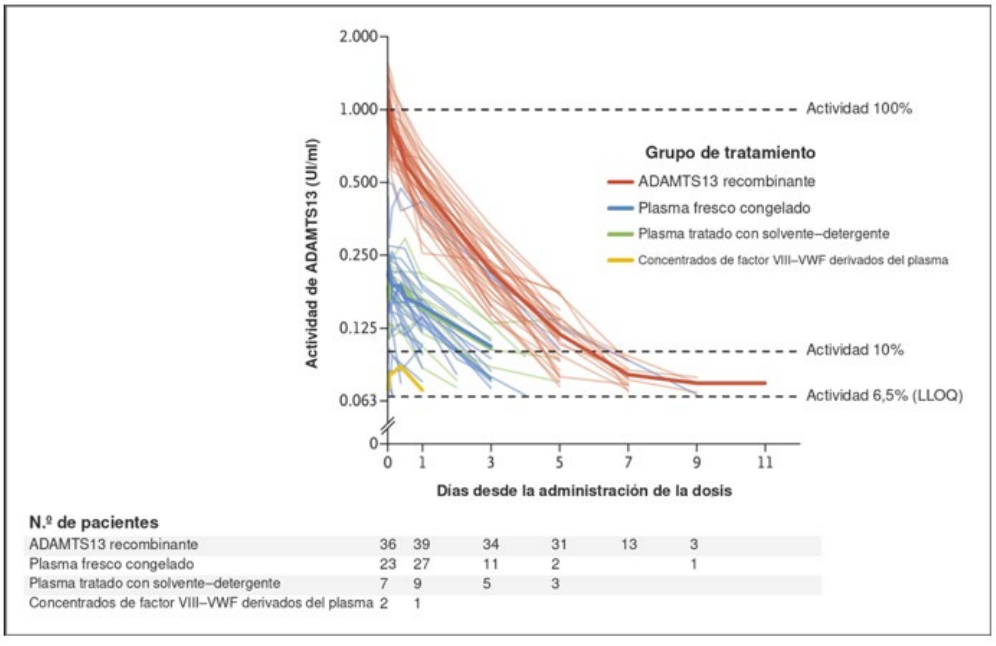
El hallazgo más relevante fue que el daño orgánico se observó a pesar de la profilaxis plasmática prolongada. Esto sugiere que la normalización de plaquetas y hemólisis no garantiza una protección completa frente a la actividad microvascular subclínica.

En este registro, 39 pacientes recibieron profilaxis con ADAMTS13 recombinante. El tratamiento mejoró la supervivencia libre de recaída y presentó una eficacia comparable con la profilaxis plasmática intensiva en las formas pediátricas, aunque con un seguimiento más breve. Los eventos durante la profilaxis recombinante fueron infrecuentes y, en general, se relacionaron con la omisión de dosis, infecciones o embarazo; pudieron controlarse mediante una intensificación transitoria. Los eventos adversos fueron más frecuentes con plasma.

El registro también comunicó dos embarazos tratados con ADAMTS13 recombinante, ambos con evolución materna y fetal favorable, aunque la experiencia sigue siendo insuficiente para establecer recomendaciones definitivas.[23]

Una revisión y análisis integrado de los resultados del ensayo pivotal y de experiencias observacionales aportan una perspectiva principalmente práctica sobre el uso de rADAMTS13. Aunque el trabajo no incorpora una nueva cohorte ni resultados comparativos adicionales, permite interpretar la evidencia disponible y definir con mayor claridad su lugar en el manejo cotidiano de la PTT congénita. En este sentido, rADAMTS13 representa un cambio respecto de la reposición plasmática tradicional, al permitir el reemplazo específico y predecible de la enzima

Gráfico 1. Farmacocinética ADAMTS13 recombinante. Adaptado de Scully M. *N Engl J Med.* 2024;390:1584-1596



deficiente y evitar limitaciones asociadas con la administración crónica de plasma, como las reacciones alérgicas, la sobrecarga de volumen, la aloinmunización y la exposición repetida a productos derivados de donantes.[24]

En conjunto, las principales ventajas de ADAMTS13 recombinante son alcanzar concentraciones fisiológicas de la enzima, reducir las manifestaciones de la enfermedad, acortar la duración de la infusión y disminuir las reacciones asociadas con los productos plasmáticos.

Los candidatos más claros son los pacientes con PTTc que:

- requieren profilaxis periódica con plasma;
- presentan reacciones alérgicas o sobrecarga de volumen;
- mantienen síntomas o alteraciones biológicas entre infusiones;
- tienen una elevada carga logística de tratamiento;
- presentan enfermedad pediátrica con necesidad de profilaxis durante décadas;
- desarrollan complicaciones neurológicas, renales o cardiovasculares.

La dosis profiláctica es de 40 UI/kg por vía intravenosa semanal o cada dos semanas. El intervalo debe individualizarse según el fenotipo, las crisis previas, los desencadenantes, la actividad valle de ADAMTS13 y la presencia de manifestaciones subclínicas. Las formas pediátricas graves, el embarazo, las infecciones o los eventos ocurridos entre dosis pueden requerir administración semanal o intensificación transitoria.[24]

El seguimiento debe incluir recuento plaquetario, marcadores de hemólisis, actividad valle de ADAMTS13, función renal, síntomas neurológicos y cardiovasculares, calidad de vida y evaluación de anticuerpos ante pérdida de eficacia.

En pacientes cuya enfermedad se manifiesta exclusivamente durante el embarazo, puede considerarse profilaxis intensificada durante la gestación y otros períodos de riesgo, mientras que las formas pediátricas suelen requerir tratamiento prolongado. En las formas de inicio adulto, la decisión debe considerar los antecedentes de eventos, las comorbilidades y el daño orgánico acumulado.

El objetivo actual es mantener una actividad de ADAMTS13 suficiente para prevenir la enfermedad subclínica y proteger, a largo plazo, los órganos y la calidad de vida.

El desarrollo futuro incluye su evaluación en PTT inmune aguda. Un estudio fase IIb en curso investiga ADAMTS13 recombinante junto con inmunosupresión y una estrategia con mínimo o ningún intercambio plasmático.[25] Este ensayo será decisivo para establecer si el reemplazo enzimático puede reducir la necesidad de plasma y complementar el uso de caplacizumab e inmunosupresión.

Enfoque práctico de las nuevas terapias hemostáticas

La selección potencial puede resumirse de la siguiente manera:

- En enfermedad de von Willebrand tipo 1 con necesidad de profilaxis, HMB-002 podría preservar y prolongar el VWF endógeno.
- En fenotipos hemorrágicos diversos y necesidad de dosificación mensual, latarcibart ofrece una estrategia de reequilibrio transversal.
- En trombastenia de Glanzmann grave, sutacimig podría reducir la dependencia de plaquetas y rFVIIa.
- En PTT congénita, ADAMTS13 recombinante es una terapia específica con foco en prevenir la enfermedad clínica y subclínica.

El desafío común será demostrar que la corrección hemostática no produce un exceso de trombosis y que la administración prolongada mantiene eficacia, adherencia y seguridad en la práctica real.

Nuevos anticoagulantes

Situación actual y perspectivas de los inhibidores FXI/XIa

Actualmente no existe ningún inhibidor de FXI o FXIa aprobado para uso rutinario. Sin embargo, los resultados de fase III muestran que la utilidad de esta clase depende del escenario clínico y del mecanismo trombótico predominante. Estos hallazgos están redefiniendo su estrategia de desarrollo y permiten delimitar las indicaciones en las que podría aprovecharse mejor su potencial.

Asundexian: una misma molécula, dos resultados diferentes

Asundexian es una pequeña molécula oral, directa y reversible que inhibe FXIa. Su objetivo es reducir la amplificación de la generación de trombina y la propagación del trombo, preservando mejor la hemostasia inicial.

OCEANIC-AF fue un ensayo fase III que comparó asundexian 50 mg/día con apixabán en pacientes con fibrilación auricular y riesgo elevado de accidente cerebrovascular. Asundexian produjo menos sangrado mayor, pero se asoció con una incidencia superior de accidente cerebrovascular o embolia sistémica. El ensayo fue interrumpido anticipadamente por inferioridad de eficacia.[26]

En contraste, OCEANIC-STROKE fue un ensayo fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó 12.327 pacientes dentro de las 72 horas posteriores a un accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico o un AIT de alto riesgo. Los participantes recibieron asundexian 50 mg una vez al día o placebo, ambos añadidos al tratamiento antiagregante simple o doble planificado. La población tuvo una edad media de 68 años; 94,7% ingresó por accidente cerebrovascular isquémico, 62,6% recibió doble antiagregación y 27,4% había sido tratado con trombólisis, trombectomía o ambas. Tras una mediana de seguimiento de 19 meses, el accidente cerebrovascular isquémico ocurrió en 6,2% de los pacientes tratados con asundexian y en 8,4% de los asignados a placebo (HR: 0,74; IC 95%: 0,65-0,84; $p < 0,001$). También se redujo el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (9,2% frente a 11,1%; HR: 0,83), sin un incremento significativo del sangrado mayor según ISTH (1,9% frente a 1,7%; HR: 1,10; IC 95%: 0,85-1,44). Estos resultados muestran que la inhibición de FXIa, añadida a la antiagregación, puede reducir la recurrencia isquémica sin aumentar de manera relevante el riesgo de sangrado mayor en la prevención secundaria de eventos no cardioembólicos.[27]

Su posible lugar podría encontrarse en pacientes con ACV no cardioembólico en quienes se busca intensificar la prevención sin aumentar de manera importante el riesgo hemorrágico. Hasta completar su evaluación regulatoria, no debe considerarse una droga disponible para prescripción habitual.

Abelacimab: anticoagulación mensual para pacientes con elevado riesgo hemorrágico

Abelacimab es un anticuerpo monoclonal de administración subcutánea mensual que se une a FXI y lo mantiene en su forma inactiva. En AZALEA-TIMI 71 fue comparado con rivaroxabán en pacientes con fibrilación auricular.

El tratamiento redujo de manera marcada el sangrado mayor o clínicamente relevante no mayor frente a rivaroxabán. El estudio fue interrumpido precozmente por la magnitud de la diferencia hemorrágica, aunque no tuvo potencia suficiente para establecer eficacia comparativa en prevención de accidente cerebrovascular.[28]

LILAC-TIMI 76 es un ensayo fase III iniciado en 2022 que evalúa abelacimab frente a placebo en pacientes con fibrilación auricular considerados no aptos para la anticoagulación oral convencional; su finalización está prevista para 2027.[29] Este escenario es particularmente relevante para la práctica, porque incluye pacientes que actualmente permanecen sin protección por antecedentes de sangrado, fragilidad, anemia, enfermedad gastrointestinal recurrente o imposibilidad de sostener un anticoagulante oral diario.

El atractivo de abelacimab no radica necesariamente en reemplazar a otros anticoagulantes orales directos. Su lugar más plausible podría encontrarse en pacientes que actualmente no reciben anticoagulación o en quienes el riesgo hemorrágico limita la intensidad del tratamiento.

Abelacimab también se estudia en trombosis asociada al cáncer, incluyendo pacientes con tumores gastrointestinales o genitourinarios y elevado riesgo de sangrado. Estos estudios buscan evaluar alternativas más seguras en pacientes con cáncer activo.

Milvexian y el programa LIBREXIA

Milvexian es una pequeña molécula oral que inhibe directamente FXIa. Los estudios fase II aportaron evidencia de seguridad y permitieron seleccionar dosis, pero no demostraron de manera definitiva un beneficio clínico en prevención secundaria de accidente cerebrovascular.

Actualmente, milvexian se encuentra en fase III en dos programas principales, con finalización prevista para octubre y noviembre de 2026, respectivamente:

- LIBREXIA-AF compara milvexian con apixabán en fibrilación auricular.[30]
- LIBREXIA-STROKE evalúa milvexian agregado al tratamiento estándar después de un ACV isquémico o AIT.[31]

LIBREXIA-AF deberá responder si una mayor profundidad de inhibición de FXIa puede conservar eficacia cardioembólica, a diferencia de lo observado con asundexian. LIBREXIA-STROKE intentará

establecer si el beneficio de OCEANIC-STROKE es reproducible como efecto de clase.
Para la práctica clínica, estos resultados serán más relevantes que la acumulación de nuevos estudios farmacodinámicos. Si LIBREXIA-AF demuestra una eficacia comparable con apixabán y menor sangrado, podría modificar el tratamiento de la fibrilación auricular. Si LIBREXIA-STROKE reproduce el beneficio observado en el ACV no cardioembólico, consolidaría la prevención secundaria como una indicación relevante para la clase.

ROXI-CATH: inhibición de factor XI en trombosis asociada a catéter

La trombosis asociada a catéter constituye un escenario particularmente atractivo para la inhibición del factor XI, dado que el contacto de la sangre con superficies artificiales activa la vía de contacto y favorece la generación de trombina.
El programa ROXI-CATH evalúa dos anticuerpos monoclonales con mecanismos diferentes: REGN9933A2, que se une al dominio A2 del factor XI e inhibe selectivamente su activación por el factor XIIa, preservando la activación mediada por trombina, y REGN7508Cat, dirigido contra el dominio catalítico, que produce una inhibición más amplia de la activación y actividad del factor XI. Esta comparación permite explorar si el bloqueo selectivo de la vía de contacto es suficiente para prevenir la trombosis o si se requiere una inhibición más completa del factor XI.
ROXI-CATH (NCT06299111) es un ensayo fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en adultos portadores de un catéter central de inserción periférica. Los participantes recibieron una dosis intravenosa única de REGN9933A2, REGN7508Cat o placebo. El criterio principal incluyó tromboembolismo venoso sintomático o asintomático asociado con el catéter, detectado mediante ecografía de vigilancia, y embolia pulmonar confirmada.
En un análisis interino de 57 pacientes con cáncer activo, el tromboembolismo venoso ocurrió en 15,0% con REGN9933A2, 5,0% con REGN7508Cat y 47,1% con placebo.
La mayoría de los eventos fueron asintomáticos, relacionados con el catéter y detectados mediante ecografías realizadas en los días 7 y 14. Los eventos sintomáticos fueron infrecuentes: 5,0% con REGN9933A2, ninguno con REGN7508Cat y 5,9% con placebo; se registró una embolia pulmonar en el grupo REGN9933A2. Estos resultados preliminares respaldan la participación de la activación de factor XI mediada por factor XIIa en la trombosis asociada a superficies artificiales y muestran una señal de mayor eficacia con la inhibición más completa mediante REGN7508Cat.
Sin embargo, el tamaño reducido de la muestra, el carácter interino del análisis, el predominio de eventos asintomáticos y la ausencia de información detallada sobre sangrado obligan a interpretar los resultados con cautela. El análisis definitivo de ROXI-CATH deberá confirmar la magnitud del beneficio y su relación con el riesgo hemorrágico. Estos resultados respaldan la continuidad del programa de anticuerpos anti-FXI en escenarios mediados por activación de contacto y, de confirmarse, justificarían su posterior evaluación en estudios fase III.[32]

Gruticibart: inhibición selectiva de la vía de contacto asociada a superficies

Gruticibart, previamente denominado AB023, es un anticuerpo monoclonal de administración subcutánea dirigido contra el dominio A2 del factor XI. Bloquea selectivamente su activación por el factor XIIa, pero preserva la activación mediada por trombina y la actividad del FXIa ya formado. Este mecanismo busca inhibir la vía de contacto, especialmente relevante cuando la trombosis se inicia por la exposición de la sangre a catéteres, circuitos extracorpóreos o superficies protésicas, conservando en mayor medida la amplificación hemostática fisiológica.
En un estudio exploratorio fase II realizado en pacientes con cáncer portadores de catéteres venosos centrales, gruticibart mostró una señal de reducción de la trombosis asociada al catéter sin un incremento evidente del sangrado. Estos resultados aportaron una primera prueba clínica del papel de la activación FXIIa-FXI en la trombosis inducida por biomateriales, aunque el tamaño de la muestra y el predominio de eventos detectados mediante vigilancia por imágenes limitan la solidez de las conclusiones.[33]
Más recientemente, fue evaluado gruticibart en un modelo porcino altamente trombogénico de prótesis valvular mecánica. Se implantaron válvulas mecánicas On-X de 21 mm en posición pulmonar en seis cerdos: tres recibieron gruticibart 4 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas y tres no recibieron

anticoagulación crónica luego del período posoperatorio inicial. Los animales fueron seguidos durante tres meses o hasta la aparición de disfunción valvular, mediante fluoroscopia y ecocardiografía seriadas, seguidas de evaluación macroscópica e histológica de las válvulas y los pulmones.

Las tres válvulas tratadas con gruticibart permanecieron permeables, con movilidad normal de los discos y gradientes transvalvulares estables durante todo el seguimiento. En la explantación no se identificaron trombos en los discos ni en las bisagras, obstrucción valvular o embolias pulmonares. En contraste, los tres animales del grupo control desarrollaron trombosis valvular grave, con fracaso de la prótesis a los 16, 24 y 49 días. La permeabilidad valvular a los tres meses fue, por lo tanto, de 100% con gruticibart y de 0% en los controles.

El tratamiento produjo una prolongación sostenida del tiempo de tromboplastina parcial activada hasta aproximadamente 40 segundos, alrededor del doble del valor basal, mientras que el tiempo de protrombina y el INR permanecieron normales. No se observaron hemorragias, anemia clínicamente significativa ni eventos tromboembólicos en los animales tratados. Sin embargo, el estudio incluyó solo seis animales, tuvo un seguimiento de tres meses y no comparó gruticibart con antagonistas de la vitamina K, por lo que sus resultados deben considerarse una prueba de concepto preclínica.[34]

En conjunto, la evidencia clínica inicial en trombosis asociada a catéter y la prevención completa de trombosis valvular en este modelo porcino respaldan la vía FXIIa–FXI como un blanco especialmente atractivo en la trombosis inducida por superficies. Su potencial incluye catéteres, hemodiálisis, ECMO, circuitos extracorpóreos y prótesis cardiovasculares. No obstante, antes de considerar su aplicación en válvulas mecánicas serán necesarios estudios con mayor número de animales, seguimiento prolongado, comparación directa con antagonistas de la vitamina K y, posteriormente, ensayos clínicos que confirmen eficacia y seguridad hemorrágica.

Conclusiones

La innovación más relevante en hemostasia y trombosis consiste en modificar la lógica del tratamiento: pasar de intervenciones inespecíficas o de reposición episódica a estrategias dirigidas al mecanismo de enfermedad, con mayor precisión y potencial para prevenir sus manifestaciones clínicas y subclínicas.

En PTI, las nuevas terapias permiten actuar sobre autoanticuerpos circulantes, células B, receptores Fc, SYK, BTK y células plasmáticas. Esto abre la posibilidad de pasar de una secuencia terapéutica empírica a una selección potencialmente basada en el mecanismo inmunológico predominante.

En la enfermedad de von Willebrand y otros trastornos hemorrágicos, la profilaxis se orienta a preservar proteínas endógenas, reequilibrar la coagulación, concentrar la generación de trombina en el sitio de lesión o reemplazar de manera precisa una enzima deficiente. HMB-002, latarcibart y sutacimig representan plataformas emergentes, mientras que ADAMTS13 recombinante demuestra cómo una innovación puede trasladarse a la práctica y reemplazar una terapia plasmática inespecífica, con objetivos superadores: reducir la enfermedad subclínica, prevenir el daño orgánico y mejorar la calidad de vida.

En trombosis, los inhibidores de FXI y FXIa buscan reducir el costo hemorrágico de la anticoagulación. Sin embargo, la experiencia con asundexian demuestra que la selección de la indicación es determinante. Los estudios en curso con abelacimab y milvexian definirán si la clase encuentra su lugar en pacientes con elevado riesgo hemorrágico, prevención secundaria de ACV, fibrilación auricular o trombosis asociada al cáncer.

Para el hematólogo, el desafío será integrar madurez clínica, eficacia, seguridad, vía de administración, duración del efecto, acceso y preferencias del paciente. Las moléculas en fase III deberán evaluarse por su capacidad real para modificar resultados y no únicamente por la novedad de su mecanismo.

Glosario de abreviaturas

ADAMTS13: una desintegrina y metaloproteasa con motivo de trombospondina tipo 1, miembro 13.
BAFF-R: receptor del factor activador de células B.
BCMA: antígeno de maduración de células B.
BTK: tirosina quinasa de Bruton.
CAR-T: células T con receptor quimérico de antígeno.
Fcγ: receptor Fc gamma.
FcRn: receptor neonatal Fc.
PTI: trombocitopenia inmune.
PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.
PTTc: púrpura trombótica trombocitopénica congénita.

PH20: hialuronidasa humana recombinante PH20.
rADAMTS13: ADAMTS13 recombinante.
SF-36: cuestionario de salud de 36 ítems.
SYK: tirosina quinasa esplénica.
TLT-1: transcrito similar al receptor desencadenante expresado en células mieloides 1.
TPO-RA: agonistas del receptor de trombopoyetina.

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

Bibliografía

1. Provan D. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3:3780-3817.
2. Neunert C. American Society of Hematology guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3:3829-3866.
3. Lambert MP. On the horizon: upcoming new agents for the management of ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024 Dec 6;2024(1):692-699.
4. Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a target for new anticoagulants. *Front Med*. 2017;4:19.
5. Kuter DJ. Safety and efficacy of rilzabrutinib versus placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study. *Blood*. 2025;145:2914-2926.
6. Cooper N. Efficacy and safety results with rilzabrutinib in previously treated immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2025;100:439-449.
7. Kuter DJ, Cooper N. Impact of Bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib on cardiovascular events in adults with persistent or chronic primary immune thrombocytopenia: an integrated analysis of the phase 2 and phase 3 LUNA studies. ISTH Congress 2026. Oral communication OC 25.3.
8. Broome CM. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023;402:1648-1659.
9. Carpenedo M. Time to platelet count response after intravenous efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia in ADVANCE IV and ADVANCE IV+. *HemaSphere*. 2026;10(Suppl 1):S316.
10. Cooper N, Broome CM. Efficacy and Safety of Subcutaneous Efgartigimod PH20 in Adults With Primary Immune Thrombocytopenia (ADVANCE SC): A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Am J Hematol*. 2026 Jul;101(7):1494-1506.
11. Cuker A. Ianalumab plus eltrombopag in immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2026;394:1503-13.
12. Hu Y. Efficacy and safety of sovleplenib in adults with persistent or chronic primary immune thrombocytopenia in China: the ESLIM-01 randomized phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2024.
13. Kuter DJ. A phase 2 randomized trial of mezagitamab in primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2026.
14. ClinicalTrials.gov. Phase 3 study of mezagitamab in adults with immune thrombocytopenia. NCT06722235.
15. Tsykunova G. Safety and efficacy of daratumumab in immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2026.
16. Li M. Anti-CD19 CAR T Cells in Refractory Immune Thrombocytopenia of SLE. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):376-378.
17. Trautmann-Grill K. Salvage treatment of multi-refractory primary immune thrombocytopenia with CD19 CAR T cells. *Lancet*. 2025 Jan 4;405(10472):25-28.
18. Shu J. BCMA-directed CAR-T cell therapy induces durable drug-free remission in refractory primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2026 Jul 24:blood.2026035047.
19. Häger M. HMB-002: a monovalent antibody that elevates circulating VWF and FVIII levels for treatment of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2026;10:2551-2562
20. Wheeler AP. Subcutaneous every-four-week maintenance dosing of VGA039 in patients with von Willebrand disease: results from a phase 1/2 multidose study. *Blood*. 2025;146(Suppl 1):308.
21. Gandhi PS. A bispecific antibody approach for the potential prophylactic treatment of Glanzmann thrombasthenia and other inherited bleeding disorders. *Nat Cardiovasc Res*. 2024;3:166-180.
22. Scully M. Recombinant ADAMTS13 in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2024;390:1584-1596.

23. Joly BS. Optimizing ADAMTS13 prophylaxis to reduce relapse and organ failure in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2026;10:1831-1842.

24. Robichaux TP. Recombinant ADAMTS13: an enzyme replacement therapy for the management of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Adv Pract Oncol*. Published online January 9, 2026.

25. ClinicalTrials.gov. Recombinant ADAMTS13 in adults with acute immune thrombotic thrombocytopenic purpura. NCT05714969.

26. Piccini JP. Asundexian versus apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2025;392:23-32.

27. Sharma M. Asundexian for secondary stroke prevention. *N Engl J Med*. 2026.

28. Ruff CT. Abelacimab versus rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2025;392:361-373.

29. ClinicalTrials.gov. LILAC-TIMI 76: abelacimab in patients with atrial fibrillation unsuitable for oral anticoagulation. NCT05712200.

30. ClinicalTrials.gov. LIBREXIA-AF: milvexian versus apixaban in atrial fibrillation. NCT05757869.

31. ClinicalTrials.gov. LIBREXIA-STROKE: milvexian for secondary stroke prevention. NCT05702034.

32. Regeneron Pharmaceuticals. A master protocol for a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of REGN9933 and REGN7508, monoclonal antibodies against factor XI, for prevention of venous thromboembolism in patients with a peripherally inserted central catheter (ROXI-CATH). *ClinicalTrials*.gov. NCT06299111.

33. Pfeffer MA. Factor XI inhibition for the prevention of catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024.

34. Langenaeken T. Factor XI inhibition with gruticibart prevents mechanical valve thrombosis in a porcine pulmonary model. *Blood Vessels Thromb Hemost*. 2026;3(3):100168.

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

Nuevas estrategias terapéuticas en el paciente con hemofilia

New therapeutic strategies in patients with hemophilia

Daniela Neme.

Grupo Hemos (Hemofilia y Sangrados Congénitos), CABA, Argentina.

danielaneme@yahoo.com

SIMPOSIO: ESCENAS DEL PRÓXIMO CAPÍTULO. UNA MIRADA HACIA EL FUTURO EN HEMOSTASIA.

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
254-261, 2026

Palabras claves: nuevos tratamientos, terapias no factor, terapia génica.

Keywords: new treatments, non factor therapies, gene therapy.

Introducción

La hemofilia A y B son trastornos monogénicos ligados al cromosoma X que han evolucionado de ser enfermedades incapacitantes a afecciones controlables[1]. La profilaxis constituye el estándar de tratamiento para las personas que viven con hemofilia, dado que es capaz de prevenir la mayoría de los episodios hemorrágicos, incluyendo los sangrados articulares y aquellos que ponen en riesgo la vida. Sin embargo, la profilaxis tradicional con factores de coagulación presenta desafíos críticos: la elevada carga de tratamiento (infusiones intravenosas frecuentes) dificulta la adherencia y persisten riesgos de sangrados espontáneos, la artropatía progresiva y el desarrollo de inhibidores, que complican drásticamente el manejo. La llegada de terapias no sustitutivas (o terapias no factor) como el emicizumab marcó un cambio de paradigma al ofrecer administración subcutánea y un efecto hemostático estable, en el tratamiento de la hemofilia A. Actualmente, el portafolio de productos se expande con moléculas de próxima generación: los miméticos optimizados (Mim8, NXT007) que buscan lograr un rango de no hemofilia, y agentes de reequilibrio (anti-TFPI y siRNA) que pueden utilizarse también en pacientes con hemofilia B (Tabla 1)[2]. Finalmente, la terapia génica surge como la promesa de una cura definitiva. Estas nuevas terapias ofrecen la promesa de una profilaxis altamente efectiva con una carga de tratamiento sustancialmente reducida, mediante una cómoda administración subcutánea en el caso de las terapias no factor o mediante una única infusión para la terapia génica. Sin embargo, sus distintos mecanismos de acción y sus posibles efectos biológicos de larga duración plantean nuevos y complejos desafíos clínicos, controversias e incertidumbres que los médicos deben abordar con cautela[3].

Tabla 1. Nuevas drogas como terapia no factor

Mecanismo	Droga	Descripción del mecanismo
Nuevos miméticos del Factor VIIIa	**Mim8**	Anticuerpo biespecífico que favorece la formación del complejo tenasa al unirse al FIXa y al FX. Está optimizado para una alta actividad de cofactor y baja afinidad de unión inespecífica.
	NXT007	Anticuerpo biespecífico diseñado a partir de emicizumab para mejorar la potencia y la vida media. Se une al FIXa y al FX con una afinidad 40 veces superior por el FX/FXa.
Agentes de reequilibrio: **Anti- TFPI**	**Concizumab**	Anticuerpo monoclonal (IgG4 humanizado) que inhibe al TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular), favoreciendo la activación del FX y la generación de trombina.
	Marstacimab	Anticuerpo monoclonal (IgG1 humano) que se dirige al dominio Kunitz 2 del TFPI.
Agentes de reequilibrio: **Disminución de AT**	**Fitusiran**	ARN de interferencia pequeño (siRNA) que interfiere con la síntesis de antitrombina (AT) en el hígado.

Nuevos miméticos del FVIIIa

El tratamiento de la hemofilia A ha experimentado un cambio de paradigma con la introducción de los anticuerpos biespecíficos miméticos del factor VIIIa. El emicizumab fue el pionero de estas moléculas con una actividad hemostática alcanzada equivalente a una hemofilia leve. Pero la búsqueda de una mayor potencia hemostática y menores intervalos de dosificación ha dado lugar a agentes de nueva generación como **Mim8** y **NXT007**.

Mecanismo de acción: simulan la actividad de cofactor del FVIII activado, uniéndose al FIX activado y al FX, facilitando así la activación del FX y la formación del complejo tenasa intrínseca en la superficie fosfolipídica (lo que resulta en la generación de trombina). El Mim8 (denecimig) representa una evolución funcional. A diferencia de emicizumab, el brazo anti-FIXa de Mim8 induce un cambio conformacional activo en el dominio de la serina proteasa del FIXa, aumentando su actividad proteolítica más de 20.000 veces. Posee una potencia ~15 veces mayor que emicizumab en ensayos de generación de trombina. El NXT007 utiliza la plataforma FAST-Ig para incorporar dos cadenas ligeras distintas, permitiendo una optimización independiente de sus brazos. Presenta una afinidad de unión por el FX entre 30 y 40 veces más estrecha que emicizumab, lo que le permite alcanzar niveles de alta actividad hemostática comparables a rangos de no hemofilia.

Beneficio-eficacia

- Mim8: en el estudio fase 3 *FRONTIER 2*, Mim8 demostró una reducción de la tasa anual de sangrado (TAS) de hasta un 98,7% en comparación con el tratamiento a demanda y fue superior a la profilaxis previa con concentrados de factores de coagulación (CFC).
- NXT007: los datos del estudio *NXTAGE* (fase ½) muestran una normalización de la generación de trombina dependiente de la dosis. Se observaron tasas de sangrado cero en las cohortes de mayor dosis, alcanzando niveles de actividad equivalentes a >40 IU/dL de FVIII.

Administración y dosificación: la administración de estos agentes es exclusivamente subcutánea, en la modalidad de profilaxis en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor.

- Mim8: el estudio *FRONTIER 4* (extensión) mostró que la dosis quincenal logró una TAS mediana de 0, con 84% de pacientes con 0 sangrados, evaluados a las 26 semanas (análisis interino).
- NXT007: en estudio fase ½ *(NCT05987449)* se evaluaron tres cohortes (dosis de mantenimiento de 0,28, 0,70 y 1,08 mg/kg cada 4 semanas) con resultados similares al estudio *NXTAGE*.

Eventos adversos y seguridad

- reacciones en el sitio de inyección: es el evento adverso más común (26,1% en emicizumab; 5-12% en Mim8)[4].
- eventos tromboembólicos (ET) y microangiopatía trombótica (MAT): En emicizumab, estos eventos se asociaron estrictamente con el uso concomitante de concentrados de complejo de

protrombina activado a dosis >100 UI/kg/día por más de 24 horas[5]. Hasta la fecha, los estudios de Mim8 y NXT007 no han reportado casos de MAT o ET, aunque se mantiene una vigilancia estrecha debido a su alta potencia hemostática.
- inmunogenicidad: Mim8: no se detectaron ADA neutralizantes en *FRONTIER 2*. En el NXT007: se detectaron ADA con frecuencia, pero la mayoría fueron transitorios y sin impacto clínico, aunque en un pequeño porcentaje afectaron la farmacocinética.

Monitoreo de laboratorio: la monitorización de estos agentes mediante ensayos convencionales basados en TTPA no es posible; se requieren ensayos cromogénicos específicos (con reactivos bovinos) o de generación de trombina (que no están universalmente estandarizados) para guiar decisiones clínicas[4].
NOTA: estos productos aún se encuentran en fase de investigación.

Anti -TFPI
Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), como **Concizumab** y **Marstacimab**, emergen como opciones subcutáneas eficaces para restaurar la generación de trombina independientemente del estado de los inhibidores.
Mecanismo de acción: ambos fármacos funcionan como agentes de reequilibrio hemostático. El TFPI es un anticoagulante natural que inhibe la fase de iniciación de la coagulación al unirse al factor X activado (FXa) y al complejo factor tisular/factor VII activado (FT/FVIIa). Concizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 y el marstacimab es un anticuerpo humano IgG1; ambos se unen al dominio Kunitz-2 del TFPI, tanto a la forma soluble como a la unida a membranas.
Administración y dosificación: la administración de estos agentes es exclusivamente subcutánea, en la modalidad de profilaxis.
- concizumab: se administra mediante una lapicera precargada multidosis de forma diaria. El régimen actual tras las fases de optimización incluye una dosis de carga de 1 mg/kg el día 1, seguida de dosis diarias de mantenimiento (usualmente 0,20 mg/kg, con ajustes posibles a 0,15 o 0,25 mg/kg según niveles plasmáticos controlados entre las 4-8 semanas de inicio del tratamiento)[6].
- marstacimab: su régimen es de administración semanal. Incluye una dosis de carga única de 300 mg (dos inyecciones de 150 mg), seguida de 150 mg semanales con jeringa precargada (independiente del peso del paciente)[7].

Beneficio-eficacia: la principal ventaja de estos agentes es su independencia del tipo de hemofilia (A o B) y de la presencia de los inhibidores, cubriendo una necesidad insatisfecha crítica en pacientes con HB e inhibidores.
- eficacia clínica: los ensayos *Explorer7* y *Explorer8* para concizumab, y *BASIS* para marstacimab, demostraron reducciones superiores al 80-90% en la TAS en comparación con el tratamiento a demanda. También han demostrado su eficacia en la TAS similares y en algunos casos aún más bajas que las obtenidas con el tratamiento de profilaxis con concentrados de FVIII/FIX.
- comodidad: la vía subcutánea mejora la adherencia y la calidad de vida reportada por los pacientes, con una preferencia marcada sobre las terapias previas.
- farmacocinética: concizumab tiene una vida media de aproximadamente 38 horas, lo que permite un lavado rápido en caso de necesidad clínica. Marstacimab alcanza el estado estacionario en unos 60 días (su vida media es de 16-18 días).

Eventos adversos y seguridad: el perfil de seguridad ha sido generalmente favorable, aunque con precauciones importantes:
- eventos tromboembólicos: fueron el problema de seguridad más crítico, llevando a la pausa temporal de los ensayos iniciales de concizumab tras reportarse eventos no fatales asociados con el uso concomitante de agentes procoagulantes. Sin embargo, tras implementar estrategias de mitigación (ajuste de dosis y guías de manejo de sangrados), no se registraron nuevos eventos en las fases finales. En los estudios pivotales de marstacimab, no se reportaron muertes ni eventos tromboembólicos.
- reacciones comunes: las más frecuentes incluyen reacciones en el sitio de inyección (dolor, eritema), artralgia, cefalea e infecciones del tracto respiratorio superior.
- inmunogenicidad: se ha detectado el desarrollo de anticuerpos antidroga (ADA) en aproximadamente el 10-20% de los pacientes, aunque generalmente son de bajo título y no han afectado la eficacia o seguridad clínica de forma significativa hasta la fecha.

Monitoreo de laboratorio: aunque la interferencia es mínima en ensayos estándar (para dosaje de factores), la monitorización requiere metodologías específicas como ensayos de generación de trombina, que no están estandarizados universalmente[6,8,9].
Nota: en Argentina, al momento de la redacción de este artículo, sólo concizumab está disponible para su uso en pacientes≥ 12 anos con hemofilia A y B con inhibidor.

Disminución de AT

Fitusiran es un ARN de interferencia pequeño (siRNA) de administración subcutánea, que representa el primero de su clase aprobado para reducir los niveles de antitrombina (AT) plasmática, potenciando así la generación de trombina independientemente de la deficiencia de factor o la presencia de inhibidores.
Mecanismo de acción: está dirigido contra el ARN mensajero que codifica la AT en los hepatocitos, provoca su degradación y de esta forma inhibe la síntesis de antitrombina, el principal anticoagulante natural. Usado en pacientes con hemofilia A y B con y sin inhibidor ≥12 años[10].
Eficacia clínica y régimen de dosificación: La aprobación por la FDA se basó en los resultados de los ensayos clínicos del programa *ATLAS*. Inicialmente, se evaluó una dosis fija de 80 mg mensuales; sin embargo, tras observarse eventos trombóticos asociados a niveles de AT inferiores al 10%, se implementó un régimen basado en la actividad de A. El objetivo terapéutico es mantener la actividad de AT entre el 15% y el 35%. En el estudio ATLAS-OLE, el régimen guiado por AT logró una tasa anual de sangrado mediana de 3,7 en pacientes con y sin inhibidores. En el estudio de extensión de fase 2 *(OLE)*, la TAS observada bajo un esquema de 50 mg inicial luego ajustada a niveles de AT cada 2 meses, fue de 0,87. (Se presenta como jeringa precargada de 50 mg y como vial de 20 mg)[11].
Eventos adversos y seguridad: el uso de fitusiran ha sido asociado a:

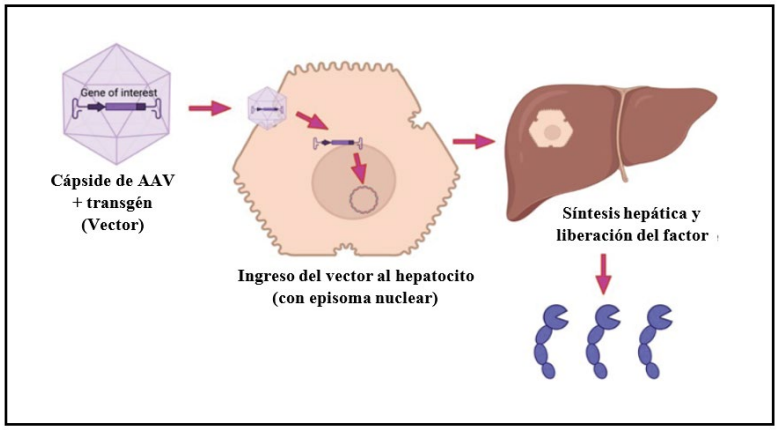
- eventos trombóticos: el riesgo aumenta significativamente cuando la actividad de AT cae por debajo del 10%. El ajuste de dosis y las nuevas guías de manejo de sangrados intercurrentes (con dosis reducidas de factores de coagulación o agentes de derivación) han mitigado este riesgo, no reportándose eventos trombóticos bajo el régimen basado en AT en los estudios posteriores.
- hepatotoxicidad: se han observado elevaciones transitorias de las transaminasas en algunos pacientes, generalmente leves a moderadas y menos frecuentes con el régimen ajustado.
- trastornos biliares: se han reportado casos de colecistitis y colelitiasis, que han disminuido con el ajuste de dosis según niveles de AT.
- los eventos adversos más frecuentes descriptos son: infecciones virales, nasofaringitis, infecciones bacterianas[10].

Monitoreo de laboratorio: Los estudios sugieren que la reducción de AT o el fitusiran en sí mismo podrían no causar ninguna interferencia importante en los ensayos de coagulación de rutina[12].

Terapia génica: Transferencia génica

La terapia génica (TG) representa un cambio de paradigma en el tratamiento de la hemofilia, pasando de la sustitución externa de factores a la producción endógena sostenida tras una única administración. En esencia, consiste en transferir una copia funcional del gen faltante o mutado (*F8* o *F9*) al organismo del paciente para que sus propias células transcriban y traduzcan esta información en proteínas de coagulación circulantes. Las terapias génicas aprobadas para la hemofilia utilizan tecnología de transferencia génica in vivo[13].
Mecanismo de acción: la estrategia clínica predominante utiliza el transgén (gen modificado de FVIII o FIX) que se introduce en vectores virales adenoasociados (AAV) recombinantes, por su marcado hepatotropismo y perfil de seguridad favorable. Los AAV son virus de ADN monocatenario, no patógenos, que no requieren integración genómica para su expresión. Tras la infusión sistémica, el vector llega al núcleo del hepatocito, donde el genoma terapéutico persiste predominantemente en forma de ADN extracromosómico (episoma). Desde esta forma episomal, el hepatocito secreta continuamente FVIII) o FIX al torrente sanguíneo (Figura 1)[14]. Los 2 productos aprobados que han sido comercializados: **Valoctocogene roxaparvovec (VR)**: aprobado para adultos con hemofilia A severa sin inhibidor. Utiliza un vector AAV5 que porta un transgén de FVIII con deleción del dominio B y el **Etranacogene dezaparvovec** (ED): aprobado para adultos con hemofilia B moderada y severa, sin inhibidor. Utiliza un vector AAV5 con la variante FIX de Padua, una mutación

Figura 1. Transferencia génica in vivo (versión simplificada y modificada)[14]



de ganancia de función que confiere una actividad funcional ~8 veces superior a la del gen silvestre. (Este año el primer producto fue retirado del mercado voluntariamente por el laboratorio, por razones comerciales).

Administración y dosis: ambos productos se administran por única vez, mediante infusión endovenosa, en dosis de 6 x 10^{13}vg/kg en el caso del VR y 2 x 10^{13} en el caso del ED[15].

Duración del tratamiento y eficacia: la durabilidad difiere notablemente entre ambos tipos de hemofilia:

- hemofilia B: ha mostrado una estabilidad notable. La media de FIX es de 38% (por ensayo cromogénico) a los 4 años. Los estudios de seguimiento a largo plazo documentan actividad estable del FIX por más de 10 años (con casos de hasta 13 años). Las proyecciones sugieren que podría durar hasta 25 años.
- hemofilia A: se observa una declinación progresiva de los niveles de FVIII con el tiempo. Tras un pico inicial a los 6 meses, los niveles caen significativamente entre el primer y segundo año, tendiendo a estabilizarse en niveles de hemofilia leve a los 5 años (media FVIII 13,7% por ensayo cromogénico). La mayoría de los pacientes permanecen libres de necesidad de tratamiento profilaxis, pero el efecto no parece ser permanente[14].

Limitaciones del tratamiento: a pesar de su potencial, la TG basada en AAV enfrenta barreras críticas:

- no se puede predecir su eficacia, ya que dependerá de varios factores como la cantidad de células hepáticas que reciban el vector, de la respuesta inmune, etc.
- inmunidad preexistente: entre el 30% y 60% de los pacientes pueden ser no candidatos debido a anticuerpos neutralizantes contra el vector AAV, resultado de infecciones naturales previas.
- respuesta inmune: limitación de "una sola vez": tras la infusión, el paciente desarrolla altos títulos de anticuerpos contra la cápside viral, lo que impide la re administración del mismo vector si el efecto se pierde[16].
- toxicidad hepática inmune: la respuesta de células T citotóxicas contra los hepatocitos transducidos suele manifestarse como transaminitis (en las primeras 12 semanas luego de la administración), requiriendo regímenes prolongados de corticosteroides para evitar la pérdida de la expresión del factor[15].
- uso en adultos: actualmente no está recomendada para menores de 18 años, ya que, en niños, el crecimiento hepático diluye el ADN episomal (la división celular determina que una sola de las copias conserve el transgén) resultando en una pérdida prematura de eficacia[17].

Incertidumbres y efectos desconocidos: existen preguntas fundamentales aún sin respuesta definitiva:

- genotoxicidad a largo plazo: aunque los AAV son mayormente episomales, se han reportado eventos raros de integración genómica (1-3%). El riesgo de mutagénesis insercional o carcinoma hepatocelular sigue siendo una preocupación teórica que requiere vigilancia por décadas.
- mecanismo de pérdida en hemofilia A: no se comprende totalmente por qué declinan los niveles de FVIII. Las hipótesis incluyen estrés del retículo endoplásmico por sobreexpresión de una proteína compleja, silenciamiento epigenético o el recambio natural de hepatocitos (donde los episomas se pierden al dividirse la célula)[15-17].

Terapia génica: Edición génica

La edición génica representa un cambio de paradigma en la medicina de precisión, permitiendo realizar modificaciones específicas y dirigidas en el genoma humano. A diferencia de la terapia génica convencional mediante vectores de AAV, que generalmente introduce una copia funcional del gen de forma episomal, la edición génica busca corregir mutaciones patogénicas en su origen o insertar transgenes en sitios genómicos específicos de manera permanente. Esta tecnología utiliza nucleasas programables que actúan como "bisturíes moleculares", induciendo rupturas de doble cadena (DSB) en el ADN para activar los mecanismos naturales de reparación celular, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ) o la reparación dirigida por homología (HDR)[18].

Sistema CRISPR-Cas9 en hemofilia

Mecanismo y Estrategias: el sistema CRISPR-Cas9 (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas-con proteína 9 asociada), derivado de la inmunidad adaptativa bacteriana, es actualmente la herramienta de edición más versátil debido a su facilidad de diseño y alta eficiencia. Consta de dos componentes fundamentales: un ARN guía que actúa como un sistema de posicionamiento global (GPS) molecular para localizar la secuencia de ADN específica, y la proteína Cas9, que ejecuta el corte en el sitio designado[19].

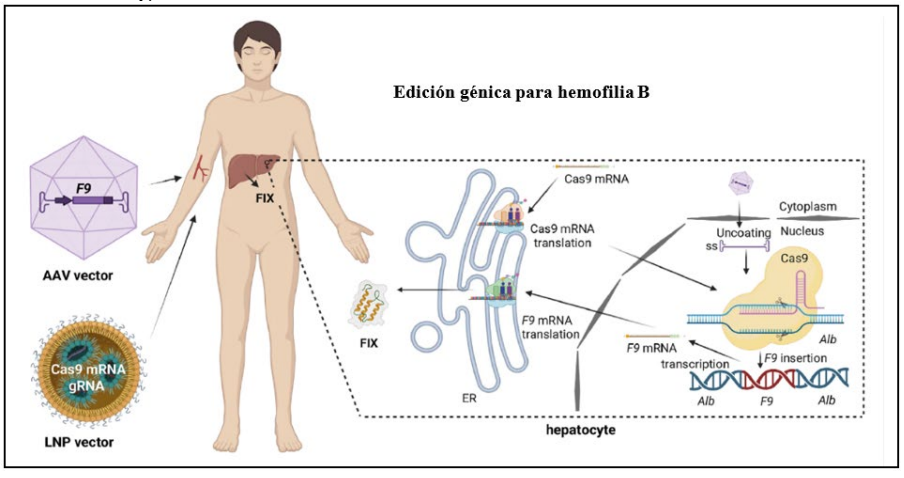
En el contexto de las hemofilias A y B, se están explorando diversas estrategias:

- 1-*inserción en el locus de la albúmina:* se utiliza CRISPR para insertar un gen funcional (transgén) de F8 o F9 en el locus de la albúmina en los hepatocitos. Al ser un gen extremadamente activo (el de la albúmina) en el hígado, el transgén insertado aprovecha el potente promotor de la albúmina para producir niveles terapéuticos del factor de coagulación (Figura 2)[15].
- 2-*corrección directa:* busca reparar la mutación específica en los genes F8 o F9 mediante HDR, aunque esta estrategia es más compleja debido a la heterogeneidad de las mutaciones entre pacientes.
- 3-*terapia celular ex vivo:* modificación de células del paciente (como linfocitos B) en laboratorio para que produzcan el factor deficiente y su posterior reinfusión[20].

Ventajas y desventajas frente a la Terapia génica convencional: la principal ventaja de la edición génica es la permanencia de la modificación. Al integrarse en el genoma, la corrección se transmite a todas las células hijas durante la división celular. Esto es crucial para el tratamiento en pacientes pediátricos y neonatos, cuyo hígado está en rápido crecimiento; en ellos, la terapia génica convencional se "diluye" y pierde eficacia con el tiempo. Además, permite un control más fisiológico de la expresión génica. Entre las desventajas y limitaciones técnicas se incluyen:

- baja eficiencia de la HDR: este mecanismo de reparación es más activo en células en división, lo que limita su eficacia en hepatocitos adultos que son mayoritariamente quiescentes.

Figura 2. La edición génica utilizando el sistema CRISPR-Cas9. AAV se usan como vectores para introducir un transgén F9 en el núcleo que se integra en el locus de la albúmina. El ARNm y el ARN guía de CRISPR-Cas9, dirigidos a la albúmina, se introducen en las células diana mediante LNP[15].



- complejidad en el transporte de los componentes: requiere sistemas de transporte eficientes, como nanopartículas lipídicas (LNP) para el ARNm de Cas9 y vectores AAV para el ADN donante.

Seguridad, limitaciones y eventos no deseados: los principales riesgos identificados son:

- edición fuera de objetivo (off-target): Cas9 puede realizar cortes en sitios del ADN con secuencias similares, pero no idénticas al objetivo, lo que podría causar mutaciones no deseadas o inestabilidad genómica.
- inmunogenicidad: las proteínas Cas9, al ser de origen bacteriano, pueden desencadenar respuestas inmunes celulares y humorales, especialmente si el paciente ha tenido exposición previa a S. pyogenes o S. aureus.
- inflamación hepática: los vectores de transporte (AAV o LNP) pueden causar elevaciones transitorias de las transaminasas, requiriendo monitoreo estricto y, en ocasiones, el uso de corticoides.
- riesgo de mutagénesis insercional: aunque se busca insertar el gen en "puertos seguros", existe el riesgo teórico de activar oncogenes si la integración ocurre de manera errónea[15,19,20].

Ensayos clínicos en Fase 1/2: actualmente, varios programas han alcanzado la fase clínica, demostrando que la edición in vivo es una realidad:

- ensayo *BEYOND-9*: evalúa la terapia RE-GV131-LNP1265 para hemofilia B. Utiliza una infusión en tándem de AAV (con el transgén de FIX silvestre) seguida de LNP con el sistema CRISPR para la inserción en el locus de la albúmina.
- ensayo *BeCoMe-9*: un enfoque ex vivo que utiliza linfocitos B editados (BE-101). Para introducir la maquinaria de corte CRISPR, se utiliza electroporación (la aplicación de un pulso eléctrico breve y controlado que abre poros transitorios en la membrana celular). A través de estos poros se introduce la nucleasa en forma de ARNm. Esto asegura que la nucleasa actúe de forma rápida y transitoria, autodegradándose. Utiliza como transgén el FIX-Padua (transportado por AAV6), insertado en el locus CCR5 del brazo corto del cromosoma 3. No requiere precondicionamiento del paciente[20].

Conclusión

El tratamiento de la hemofilia atraviesa un cambio de paradigma sin precedentes, evolucionando desde la sustitución tradicional de factores hacia estrategias innovadoras que buscan una hemostasia estable y duradera. Las terapias no factor de próxima generación ofrecen una profilaxis altamente efectiva con una carga de tratamiento significativamente reducida gracias a su administración subcutánea, logrando en muchos casos niveles de protección comparables a rangos de no hemofilia. Por su parte, la transferencia génica mediante vectores AAV se posiciona como promisoria mediante una única infusión. Si bien ha demostrado una estabilidad notable en la hemofilia B, la declinación progresiva del Factor VIII en la hemofilia A y las limitaciones por inmunidad preexistente o crecimiento hepático en niños siguen siendo barreras críticas. En este escenario, la edición génica con CRISPR-Cas9 emerge como la próxima frontera, permitiendo modificaciones permanentes en el genoma que podrían garantizar la durabilidad del tratamiento incluso en pacientes pediátricos.

A pesar del optimismo, la adopción de estas tecnologías introduce nuevos y complejos desafíos clínicos. La necesidad de un monitoreo de laboratorio especializado, ante la interferencia en ensayos convencionales, la vigilancia estricta de eventos trombóticos, la hepatotoxicidad y las incertidumbres sobre la genotoxicidad a largo plazo implican un desafío en su indicación y manejo. En definitiva, el futuro del cuidado de la hemofilia apunta hacia una medicina de precisión más personalizada, donde el equilibrio entre la eficacia hemostática superior y la seguridad biológica a largo plazo será el eje central de la práctica clínica.

Declaración de conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Novo Nordisk, CSL Behring y Pfizer por conferencias. Por parte de Novo Nordisk, Biomarin, Pfizer y Roche por actividades educativas. Por parte Sanofi ha recibido fondos para un miembro del equipo de trabajo y por parte de Novo Nordisk, Biomarin, Pfizer, CSL Behring y Roche por consultorías - asesorías.

Bibliografía

1. Tomeo F, Mariz S, Brunetta AL y col. Haemophilia, state of the art and new therapeutic opportunities, a regulatory perspective. Br J Clin Pharmacol. 2021; 87:4183-4196.
2. Mancuso ME. Expanding the Toolbox with Non-Factor Therapies. Haemophilia, 2026; 0:1-7.
3. Ozelo MC, Chowdary P, Young G y col. New Treatment in Haemophilia: Challenges, Controversies and Uncertainties. Haemophilia 2026; 0:1–8. (https://doi.org/10.1111/hae.70254)
4. Matsushita T, Nogami K, Shanmukhaiah C y col. FVIIIa Mimetics: New Approaches and Next-Generation Initiatives. Haemophilia 2026; 32(1): e70231.
5. Andrade PE, Manucci PM, Kessler CM y col. Emicizumab: the hemophilia A game-changer. Haematologica 2024; 109(1):15-30.
6. Castaman G, Jimenez-Yuste V, Mahlangu J y col. Concizumab, a Non-Replacement Therapy for Persons with Hemophilia with Inhibitors. J. Clin. Med. 2025; 14:2961.
7. Mahlangu J. Marstacimab for the Treatment of Hemophilia A or B. Biologics 2025; Jun 24 (19):379-386.
8. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S y col. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. Lancet Haematol 2024; 11: e891-904.
9. Matino D, Palladino A, Turich Taylor C. Marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B without inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. Blood 2025; 146 (14): 1654-1663.
10. Lu D, Dou F, Gao J. Fitusiran: The first approved siRNA therapy for hemophilia via reducing plasma antithrombin levels. Drug Discoveries & Therapeutics 2025; 19(2):131-132.
11. Pipe SW, Lissitchkov T, Georgiev P y col. Long-term safety and efficacy of fitusiran prophylaxis, and perioperative management, in people with hemophilia A or B. Blood Advances 2025; 9(5):1147-1155.
12. Chhabra ES, Liu M. Evaluation of the interference of fitusiran and antithrombin lowering in plasma on routine coagulation assays. Res Pract Thromb Haemost. 2025; 9: e102989.
13. Serrafi A, et al. Gene Therapy in Hemophilia: Clinical Advances, Immunological Challenges, and Emerging Therapeutic Perspectives. Int J Mol Sci. 2026.
14. Young G. Deconstructing gene therapy in hemophilia for the clinician. ASH Education Program 2025: 659-667.
15. Herzog RW, Kaczmarek R, High KA. Gene therapy for hemophilia – From basic science to first approvals of "one-and-done" therapies. Molecular Therapy 2025; 33(5):2015-2034.
16. Akula S, Borroni E, Cottonaro A y col. Balancing Promise and Peril: Hemophilia Gene Therapy Insights. IUBMB Life 2026; 78: e70087.
17. Dargaud Y, Yamaguti-Hayakawa GG, Frade-Guanaes JO y col. Long-term durability of rAAV gene therapy in hemophilia: Factor expression, clinical outcomes and underlying molecular mechanisms. Blood Rev. 2026. 101353.
18. Vanden Driessche T, Janssens M, Chuah M. K. CRISPR and Gene Editing Technologies for Bleeding Disorders. Therapeutic Advances in Hematology 2025;16: 1-22.
19. Kumarasamy N, Balakrishnan B. Exploring gene editing as a potential therapeutic strategy for hemophilia. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology 2026; 14:1727204.
20. Pinotti M, Newby GA, Selvaraj S y col. Gene Editing for Haemophilia—The Next Frontier. Haemophilia 2026; 0:1–12 (https://doi.org/10.1111/hae.70238).

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

Novedades diagnosticas innovadoras en hemostasia

Innovative diagnostic news in hemostasis

Ricardo Forastiero.

Asesor científico en Medica-Tec y en BG Analizadores. Buenos Aires, Argentina.

ricardoforastiero@gmail.com

SIMPOSIO: ESCENAS DEL PRÓXIMO CAPÍTULO. UNA MIRADA HACIA EL FUTURO EN HEMOSTASIA.

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
262-266, 2026

Palabras claves: espectrometría de masas, cuantificación multiplex, diagnóstico clínico.

Keywords: mass spectrometry, multiplex quantitation, clinical diagnostic.

En el diagnostico por parte del laboratorio siempre hay novedades en metodologías y equipos. Es un avance que se ha incrementado en los últimos años en los distintos campos o especialidades tanto en laboratorios clínicos como en aquellos dedicados a la investigación. En estos momentos la lista de ensayos por metodologías coagulantes, cromogénicas e inmunológicas es muy amplia y en particular en equipos automatizados. Una tendencia reciente es la presentación de reactivos precalibrados (tiempo de protrombina, fibrinógeno, proteína S libre y dímero D) que resulta de gran utilidad para los laboratorios por mostrar una gran reproducibilidad y comparación de los resultados en diferentes laboratorios en todo el mundo. En el área de biología molecular hay muchas novedades que permiten su uso eficiente en un número cada vez mayor de laboratorios clínicos.
En el área del diagnóstico de hemostasia también han existido novedades recientes en metodologías que ayudan y facilitan la evaluación de distintos componentes hemostáticos. Entre ellos aquellos inmunoensayos basados en quimioluminiscencia, multiplex, fluorometria, etc. Recientemente se desarrolló y fue validado analíticamente un ensayo automatizado por quimioluminiscencia para la cuantificación de nucleosomas H3.1 circulantes en plasma. Estos nucleosomas contienen histona H3.1 y son biomarcadores de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)[1].
Otra tecnología propuesta es la denominada LOCI *(luminescent oxygen channeling immunoassay)* que se caracteriza por ofrecer resultados ultrarrápidos y de alta sensibilidad. La prueba utiliza dos tipos de partículas (perlas) recubiertas con anticuerpos y moléculas químicas fotosensibles. Una de ellas son perlas sensibilizadoras que contienen un fotosensibilizador y reaccionan a la luz láser y el otro tipo son perlas luminiscentes. Cuando la molécula objetivo (proteína o péptido de activación) está presente, ambas perlas se unen. Al aplicar luz láser, las perlas sensibilizadoras liberan oxígeno singlete. Este oxígeno viaja hacia las perlas luminiscentes, desencadenando una reacción química que emite luz. La cantidad de luz producida es directamente proporcional a la concentración de la sustancia en la muestra. Algunos fragmentos proteicos (fibrinopeptidos), péptidos de

activación (fragmento 1+2 de protrombina) y complejos proteína-inhibidor fisiológico (trombina-antitrombina) pueden ser evaluados además por métodos de ELISA con gran sensibilidad.

El regreso a ensayos globales también evoluciono mucho mediante la utilización de equipos automatizados que permiten una mayor reproducibilidad, sensibilidad y seguridad en la interpretación de los resultados (tromboelastografia, tromboelastometria, generación de trombina, sonoreometria). La evaluación de la fibrinolisis ha tenido menor avance y el estudio de la fibrinolisis global, a pesar de algunas propuestas, está lejos aún de lograr una estandarización y reproducibilidad adecuada como para ser introducida en el diagnóstico clínico.

Los ensayos funcionales y cuantitativos son cruciales en las pruebas de coagulación y fibrinólisis. Sin embargo, el análisis de un solo analito a la vez presenta ciertas limitaciones, mientras que el análisis simultáneo de múltiples proteínas ofrece una serie de beneficios. Las nuevas pruebas que amplíen la práctica actual solo deben desarrollarse para abordar las necesidades clínicas no cubiertas. Dichas necesidades no cubiertas existen sin duda en el campo de la coagulación y la fibrinólisis.

Algunos aspectos de la EM

A partir de la década de 1960, la espectrometría de masas se introdujo en la medicina de laboratorio. Solo a principios del 2020 estuvieron disponibles en el mercado los primeros sistemas de EM totalmente automatizados, lo que promete una implementación más amplia de esta tecnología en un futuro próximo. Esta tecnología ofrece varias ventajas importantes: proporciona una especificidad analítica excepcionalmente alta, permite la cuantificación y la elaboración de perfiles paralelizados, y compensa los efectos de la matriz mediante el uso de la técnica de dilución isotópica[2].

Las limitaciones y desventajas de esta tecnología (en comparación con inmunoensayos, cromogenicos, etc) incluyen la gran complejidad técnica de los equipos, los altos costos, los requisitos operativos muy exigentes y una serie de requisitos medioambientales especiales. El análisis optimo en un esquema se muestra en Figura 1.

La EM es una técnica analítica que permite estudiar compuestos de naturaleza diversa (orgánica, inorgánica o biológica) y obtener información cualitativa y/o cuantitativa. El espectrómetro de masas es el dispositivo que permite analizar con gran precisión la composición de los diferentes compuestos separando los núcleos atómicos en función de su relación masa/carga (***m/z***). Esta relación ***m/z*** de un ion atómico o molecular es la división de la masa atómica o molecular de un ion ***m*** por el número de cargas ***z*** que tiene el ion; la mayoría de los iones en EM tienen ***z=1***, considerándose el término ***m/z*** como el de masa.

El análisis por EM en forma básica se lleva a cabo en 4 etapas (Figura 2):

1. Introducir la muestra en un medio que facilite la volatilización generando moléculas o fragmentos moleculares en fase gaseosa
2. Ionizar la muestra que se puede conseguir por bombardeo con electrones, fotones, energía térmica o eléc¬trica
3. Analizar las masas para separar y analizar los iones moleculares y/o fragmentos cargados producidos según su relación ***m/z***. El procedimiento se produce aplicando vacío
4. Utilizar un equipo para la obtención del espectro de masas de un compuesto, en el que se presenta la abundancia relativa de los iones y fragmentos separados respecto a la relación ***m/z.*** El espectro se representa por un gráfico de barras en que se fragmenta dicho compuesto en función de su ***m/z*** y la altura de estas corresponde a la intensidad relativa de los iones detectados

Para la introducción de las muestras la separación puede realizarse por diferentes metodologías: cromatografía de gases, cromatografía liquida o electroforesis capilar. Para la etapa de ionización se utilizan fuentes de fase gaseosa o de desorción. La elección final depende del tipo de muestra (volatilidad, peso molecular, etc).

Las aplicaciones de la EM más utilizadas desde hace unos años en el laboratorio clínico son: monitorización de fármacos, toxicología, endocrinología, pediatría (evaluación de aminoácidos) y en microbiología[2,3]. Sin embargo, hoy en día su implementación en los laboratorios clínicos como rutina tiene varias dificultades y no es en 2026 una opción real.

Avances en el uso de la EM en el área de hemostasia

Las proteínas involucradas en los sistemas de coagulación y fibrinolisis son muy diversas en distintas características propias de las proteínas y la abundancia de ellas está en un rango desde pM a µM (Figura 3).

Figure 1. Esquema del análisis optimo en laboratorio para el diagnóstico clínico.

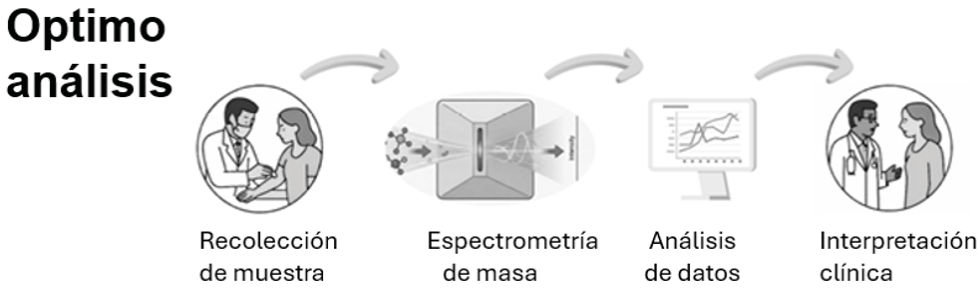


Figura 2. Etapas básicas de la espectrometría de masas

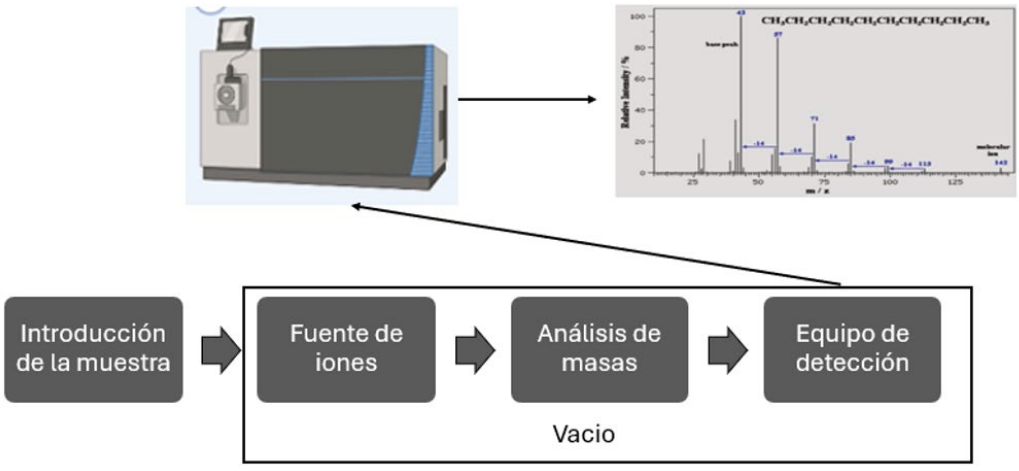


Figura 3. Abundancia relativa en plasma de diferentes proteínas de hemostasia

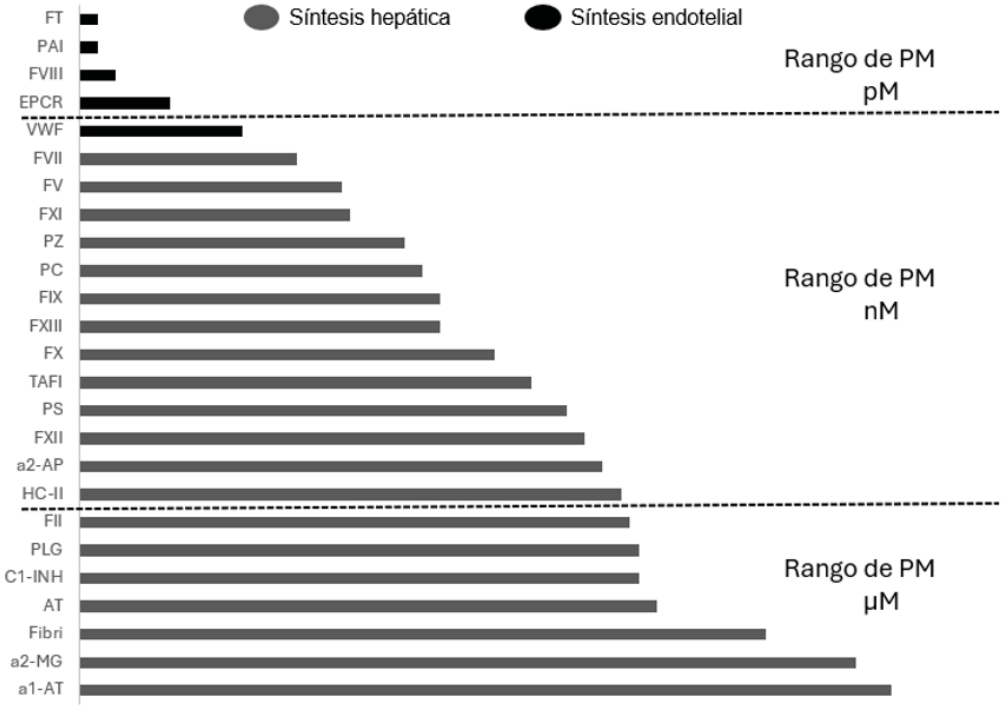
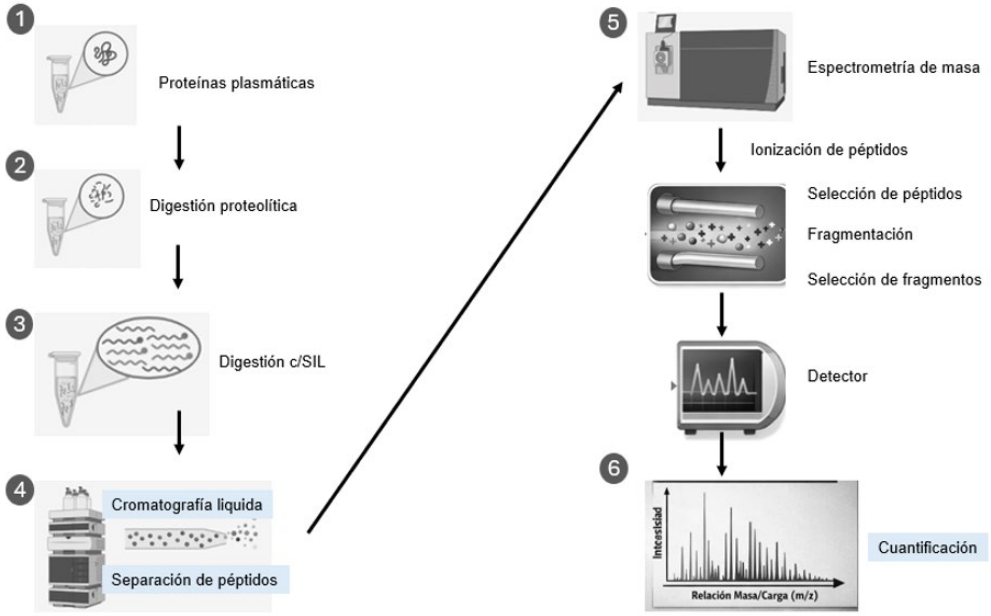


Figura 4. Procedimiento estándar de la espectrometría de masa cuantitativa de proteínas (QPMS)



La mayoría son de síntesis hepática y otra parte de síntesis endotelial, las plaquetas contribuyen también pero su contribución es baja a nivel plasmático en condiciones fisiológicas.

Recientemente se ha propuesto la espectrometría de masas cuantitativa de proteínas (QPMS) que permite la cuantificación de proteínas por ensayos multiplex[4]. En la Figura 4 se esquematiza el procedimiento estándar de QPMS. Las proteínas se digieren enzimáticamente en péptidos con tripsina y se añaden patrones internos (péptidos marcados con isótopos estables [SIL] o péptidos pesados). Estos son péptidos sintetizados químicamente con una secuencia idéntica a la de los péptidos de referencia originado a partir de la proteína diana, pero en el que un aminoácido contiene isótopos pesados de carbono y/o nitrógeno (típicamente C^{13} o N^{15}). La mezcla de péptidos endógenos ligeros y pesados (SIL) se analiza mediante cromatografía líquida acoplada a un espectrómetro. Tras la separación, los péptidos se ionizan y entran en el espectrómetro de masas para su análisis en modo de monitorización de reacciones múltiples. Se selecciona un péptido en el primer espectrómetro y posteriormente se fragmenta en la celda de colisión. Estos fragmentos llegan al segundo filtro de masas, donde se registran las respuestas de las transiciones seleccionadas de los péptidos ligeros y pesados. La cuantificación absoluta de la proteína se logra comparando la señal del péptido ligero con la cantidad conocida de péptido pesado.

Uno de los puntos más críticos es la selección apropiada de los péptidos que representan a cada proteína a cuantificar. Ellos deben representar la proteína completa y los péptidos deben ser diferentes de los obtenidos en otras proteínas. Otra variable importante es la abundancia de la proteína (Figura 3) a analizar ya que proteínas en baja concentración o abundancia plasmática presentan dificultades en el ensayo de EM. Algunos QPMS son subóptimos para uso clínico y varios aspectos requieren mejora. Por ejemplo, se observan señales ausentes o débiles para algunas proteínas de coagulación y fibrinólisis, especialmente VWF, FVIII y PAI.

Tanto el VWF como el FVIII son proteínas de baja abundancia, lo que dificulta su cuantificación precisa. No se descarta que, para proteínas de baja abundancia, especialmente en el rango nanomolar y picomolar, puedan ser necesarios pasos adicionales de enriquecimiento en el preanálisis (ej captura inmunológica).

Por lo tanto, la QPMS parece una técnica prometedora para cuantificar proteínas en plasma, permitiendo el análisis multiplex. Sin embargo, el potencial para el análisis de proteínas de coagulación y fibrinólisis aún no se aprovecha por completo, y se requieren mejoras analíticas para varias proteínas con el fin de diseñar.

Recientemente se publicó el desarrollo y validación

de un ensayo por EM y cromatografía liquida para la caracterización de la antitrombina (AT)[5]. Los autores proponen que esto permitiría evaluar las mutaciones en la AT en el sitio de unión a heparina o defectos de glicosilación que no se detectan con los ensayos habituales para actividad de AT. La utilización de 23 péptidos cubría la caracterización de la molécula de AT en un 49%.

Al medir muestras con sospecha de deficiencia cuantitativa (pacientes de terapia intensiva), la prueba mostró una buena correlación con una prueba de actividad comercial (correlación de Pearson r = 0,88). En el artículo se presenta la validación analítica exitosa de una prueba para el diagnóstico de AT de nueva generación mediante LC-EM. Permite tanto la cuantificación como la cualificación de AT a nivel molecular en una sola prueba, proporcionando así un diagnóstico molecular directo de la deficiencia de AT. Esta prueba no solo permite cuantificar la AT, sino que también posibilita un diagnóstico molecular de la deficiencia cualitativa de AT, que incluye la subtipificación de las deficiencias en subtipos de tipo I (cuantitativo, concentración reducida) y tipo II (cualitativo, AT disfuncional).

Hay una publicación del año en curso en la cual se desarrolló una prueba QPMS para medir el fibrinógeno plasmático (FBG), el factor de von Willebrand, el factor VIII, el factor IX (FIX) y el factor XI (FXI)[6]. Se seleccionaron tres péptidos trípticos como representantes de cada proteína. Se sintetizaron estándares internos marcados con isótopos estables para una cuantificación precisa. La validación analítica evaluó la precisión, la linealidad, la especificidad, la estabilidad, el arrastre, los intervalos de referencia, la comparación de métodos y los efectos de la matriz. Se desarrollo y valido una prueba QPMS para la cuantificación multiplex de FBG, VWF, FIX y FXI. Se requiere enriquecimiento previo de la muestra para FVIII de baja abundancia. Este estudio indica la viabilidad analítica para el uso de QPMS en el diagnóstico y justifica el desarrollo de una prueba QPMS que abarque todas las proteínas relacionadas con la coagulación y la fibrinólisis. En este estudio se pudo cuantificar el VWF a pesar de su baja abundancia plasmática. La actividad del VWF es más difícil de estudiar porque hay múltiples mutaciones en la molécula y se necesitarían péptidos que puedan incluir todas las mutaciones reportadas.

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

Bibliografía

1. Wargnies M, Rommelaere G, Candiracci J y col. Quantification of H3.1-nucleosomes using a chemiluminescent immunoassay: A reliable method for neutrophil extracellular trap detection. PLoS One 2025; 6 20: e0329352
2. Vogeser M, Habler K. Applications of mass spectrometry in the routine diagnostic medical laboratory – a status report 2025. J Chromatography B 2026; 1273: 124958.
3. Jannetto PJ, Fitzgerald RL. Effective use of mass spectrometry in the clinical laboratory. Clin Chem 2016; 62: 92-98.
4. Camilleri E, Kruijt M, den Exter PL y col. Quantitative protein mass spectrometry for multiplex measurement of coagulation and fibrinolytic proteins towards clinical application: What, why and how? Thromb Res 2024; 241: 109090.
5. Kruijt M, Treep M, Cobbaert C, Ruhaak R. Antithrombin diagnostics by mass spectrometry: Development and analytical validation of a next-generation test. Res Pract Thromb Haemost 2023; 7: e100079
6. Linthorst NA, Dirven RJ, Romijn FPHTM y col. Advancing precision diagnostics in coagulation: introduction and analytical validation of a multiplex mass spectrometry-based test for 5 coagulation factors. J Thromb Haemost 2026; 24: 2071–2086.

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

Catastrophic Antiphospholipid Antibody Syndrome in Children

Leslie Raffini.

MD MSCE.
Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA USA

Raffini@chop.edu

EDUCACIONAL ISTH SESIÓN I. SAF/ APS.

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 267-274, 2026

Keywords: Pediatric thrombosis, antiphospholipid antibody syndrome, children.

Antiphospholipid Antibody Syndrome in Children

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is an autoimmune disorder characterized by a wide variety of clinical manifestations largely related to the hypercoagulable state induced by the persistent laboratory presence of antiphospholipid antibodies (aPL). The aPL most relevant for diagnosis include: 1) lupus anticoagulant (LAC), which requires a coagulation-based functional assay; 2) anticardiolipin antibodies (aCL) IgG and IgM; and 3) anti-β2-glycoprotein I antibodies (anti-β2GPI) IgG and IgM, which are evaluated using solid-phase assays[1]. Classification criteria for APS have been recently updated to include an additive weighted system with the objective of improving clinical research in this field[1]. Many other aPL have been described and may contribute to the pathogenesis of APS but have not been included in the diagnostic criteria.

Although the classic clinical findings of APS include thrombosis (venous or arterial) and obstetric complications (recurrent pregnancy loss), other systems may be affected, including neurologic (stroke, seizure, cognitive dysfunction, migraines), cardiovascular (valvular disease), renal (glomerulonephritis, renal thrombotic microangiopathy), dermatologic (livedo reticularis, ulceration), bone (avascular necrosis), and hematologic (thrombocytopenia, hemolytic anemia)[2]. Primary APS occurs in the absence of an underlying associated disorder, whereas secondary APS occurs in patients with an associated condition, most frequently systemic lupus erythematosus (SLE). In children, APS has also been described in association with autoimmune thyroiditis, hemolytic-uremic syndrome, Behçet's disease, juvenile idiopathic arthritis juvenile dermatomyositis, and cancer[3].

Pediatric APS is rare and less well characterized than adult APS, and diagnosis is extrapolated from adult classification criteria, which have not been validated in pediatric populations. A recent systematic review including patients under 18 years at diagnosis from cohorts of more than 10 patients from 2012–2022 reported on 386 pediatric APS patients.(4) Of these, 65% were female, 41% had primary APS, and 58% had secondary APS. Over one-third (35%) had arterial thrombosis (87 strokes, 4 limb ischemia, 3 myocardial infarctions, 3 retinal artery, 2 mesenteric artery, and 2 splenic artery thromboses), while

57% had at least one venous thrombosis (deep vein thrombosis, pulmonary embolism, portal vein, and cerebral sinovenous thrombosis)[4]. Extra-criteria manifestations were very common, including 123 patients with hematologic findings (thrombocytopenia or hemolytic anemia), 60 with skin findings (livedo reticularis), 43 with neurologic findings, and 7 with cardiac findings (valvular vegetations). Thirty percent were "triple positive" for all three diagnostic aPL. Nearly 20% had recurrent thrombotic events, a rate higher than that observed in adult cohorts[4]. Notably, approximately 30% of patients initially classified as primary APS were later reclassified as secondary APS during follow-up, underscoring the importance of ongoing surveillance for underlying autoimmune conditions.

Mechanisms by Which aPL Contribute to Thrombosis

The precise mechanisms by which aPL cause thrombosis remain incompletely understood, although research in this field has advanced considerably in recent years. Anti-β2GPI antibodies are considered the primary pathogenic antibody, and both in vitro and in vivo studies have demonstrated that they are prothrombotic via several pathways which are listed in Table 1. There does not appear to be a single unifying mechanism, indicating heterogeneity in the pathogenesis of the antibodies and their clinical manifestations.

Clinically, many patients who have aPL do not develop thrombosis, supporting the hypothesis that a "second hit" is required to trigger thrombotic events. Common triggers include infection, surgery, trauma, malignancy, estrogen exposure, and other autoimmune conditions. There is hope that better elucidation of these mechanisms may lead to more targeted therapeutic interventions.

Treatment of APS in Children

Treatment of children diagnosed with APS has largely been extrapolated from adult recommendations. Due to the high rate of recurrence, treatment generally focuses on indefinite anticoagulation, usually with heparin followed by a vitamin K antagonist (VKA). A recent systematic review and meta-analysis evaluating secondary anticoagulation prophylaxis in children with APS (all included studies were non-randomized) found an overall rate of recurrent thrombosis of 37/171 (22.0%), with a higher rate in children not receiving anticoagulation compared to those receiving anticoagulation: 14/38 (36.8%) vs. 23/133 (17.3%), respectively[5]. This is the first pediatric evidence suggesting a benefit to continued anticoagulation in pediatric APS, consistent with adult studies, and supports the recommendation that pediatric patients with APS receive indefinite anticoagulation.

Although the use of direct oral anticoagulants (DOACs) would offer many practical advantages compared to VKAs, DOACs were associated with a high rate of recurrent arterial thrombotic events in adults with triple-positive APS and are generally discouraged for treatment of APS patients. There is ongoing debate regarding DOAC use in single-antibody-positive patients with APS and venous thrombosis.

Catastrophic APS: Definition and Distinction from APS

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is a rare and life-threatening variant of APS characterized by the rapid onset of microvascular thrombosis in multiple organ systems, resulting in ischemia and end-organ damage. While APS is characterized by large-vessel venous and arterial thrombosis, CAPS is distinguished by a more sudden and severe course

Table 1. Mechanisms by which aPL appear to contribute to thrombosis

- Inhibit protein C pathway and induction of activated protein C resistance
- Inhibit antithrombin
- Inhibit fibrinolysis
- Bind to membrane bound b2GPI triggering release of pro-inflammatory cytokines and microparticles with procoagulant properties
- Promote tissue factor expression on monocytes
- Promote release of prothrombotic neutrophil extracellular traps (NETS) from neutrophils
- Activate platelets and form a complex with platelet factor 4
- Induce complement activation

with *diffuse thrombotic microangiopathy*, although large-vessel thrombosis can also occur[6]. CAPS represents less than 1% of patients with APS and carries a historically high mortality rate, estimated at approximately 50%, which has decreased to approximately 30% with improved recognition and treatment[6,7].

The most common organs involved in the diffuse thrombotic microangiopathy of CAPS include the kidneys (78%), lungs (66%), brain (56%), heart (50%), and skin (50%), although unusual sites such as the adrenal glands, pancreas, spleen, and testicular vessels may also be affected[8]. Patients may present with acute renal failure, respiratory distress syndrome, diffuse alveolar hemorrhage, encephalopathy, and adrenal hemorrhage[7]. Patients may also present with bleeding — in the brain, lungs, or retroperitoneum — secondary to thrombotic ischemia and secondary hemorrhage. Thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation (occurring in approximately 25% of cases), and microangiopathic or autoimmune hemolytic anemia are common but nonspecific findings.

Approximately 60% of CAPS episodes are provoked, with infection being the most common trigger, followed by malignancy, surgery, trauma and antigoagulant withdrawal (in patients with known APS)[7,8].

Classification Criteria for CAPS

Classification criteria developed in 2003 by an International Task Force incorporate four criteria: 1) involvement of three or more organs, systems, or tissues; 2) development of manifestations simultaneously or within less than one week; 3) histopathologic confirmation of small-vessel thrombosis in at least one organ; and 4) laboratory confirmation of the presence of aPL[9]. Definite CAPS requires all four criteria to be met, while probable CAPS allows for diagnosis with three of four criteria (Table 2)[9]. These classification criteria were developed based on adult patients and have not been validated in pediatric populations.

Pediatric CAPS: Epidemiology and Clinical Features

The development of an International CAPS Registry in 2000 by the European Forum of Antiphospholipid Antibodies has provided most of the available information on the epidemiology and clinical course of this disorder and includes the largest pediatric cohort. Data from over 500 adults and 60 pediatric patients have been reported (Table 3)[8]. The mean age of the pediatric cohort was 12.5 years, although the youngest published patient was 3 months of age. Consistent with APS and SLE, the majority (67%) were female. The female predominance is related to complex interactions between estrogen, androgens, patterns of X-chromosome inactivation, and potentially differences in the gut microbiome[10].

The most striking finding is the significantly stronger association of CAPS as the first manifestation of APS in children compared to adults: 86% vs. 46%, respectively[8]. Most pediatric patients had no prior history of autoimmune disorders. Infection was the most common triggering factor in children. The kidneys, lungs, heart, and brain were the organs most often affected. Overall mortality in the registry was 37%, and while the pediatric-specific mortality was lower at 28%, this difference was not statistically significant[8]. Patients with SLE who developed CAPS were more likely to have severe cardiac and brain involvement as well as higher mortality (48%)[8].

Laboratory findings in the pediatric CAPS Registry showed that the most prevalent aPL was anti-β2GPI (98%), followed by the LAC (79%) and aCL (78%)[11].

Table 2. Classification criteria for CAPS[9]

1. Evidence of involvement of 3 or more tissues, organs, or organ systems 2. Rapid onset, simultaneously or < 1 week 3. Laboratory confirmation of aPL, meeting criteria for diagnosis of APS 4. Confirmation of microvascular thrombosis by histopathology	
Definite CAPS • All 4 criteria	**Probable CAPS** • All 4 criteria except without confirmation of serial aPL positivity • Diagnostic criteria 1, 2 and 3 • Diagnostic criteria 1, 3 and 4 with progression over more than one week, particularly in the setting of anticoagulation therapy

Diagnosis and Differential Diagnosis

Diagnosis of CAPS can be extremely challenging, particularly in patients without a history of SLE or APS, because there is often overlap with other thrombotic microangiopathies. In patients presenting with multiorgan critical illness and evidence of microangiopathy, the differential diagnosis includes CAPS, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), hemolytic uremic syndrome (HUS), atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), heparin-induced thrombocytopenia (HIT), and disseminated intravascular coagulation (DIC). Rapid specialized laboratory testing — including aPL testing— is essential to aid in the correct diagnosis, although empiric treatment may be necessary based on the clinical presentation if there is a delay in laboratory results[7]. Differentiating clinical and laboratory features between these thrombotic microangiopathies are listed in Table 4.

Early recognition of CAPS is critical given the high mortality, but this is an even greater challenge in children, in whom CAPS is most often the first presentation of APS or autoimmunity. Since the diagnosis relies on the identification of aPL in laboratory studies, it is likely that CAPS is underdiagnosed in children. While aPL testing is generally considered in pediatric patients with unprovoked large-vessel venous or arterial thrombosis, it may not be performed in critically ill children with multiorgan failure. Raising awareness of this unusual syndrome among intensivists and other clinicians caring for critically ill children is essential so that appropriate diagnostic studies are considered.

Pathogenesis: Why CAPS Rather Than APS?

The underlying biologic factors responsible for the differences in clinical presentation between patients with CAPS and APS are not well understood. Since CAPS is extremely rare with high mortality, it has proved a difficult disease to study.

Complement activation has emerged as a key distinguishing mechanism. Chaturvedi et al. demonstrated

Table 3. Demographics and Clinical Features of Patients with CAPS by age group[8]

	Pediatric (<18) N=60	Adults (19-65 yr) N=398	P
Female	67%	68%	
Mean age (yrs)	12.5	38.5	
CAPS as first manifestation of APS	86%	42%	<0.001
Diagnosis Primary APS Underlying autoimmune disorder	 59% 41%	 60% 40% (75% SLE)	
Organ involvement (%) Kidney Lungs Brain Heart	 65 65 53 60	 72 59 58 51	
Skin	38	50	0.004
Liver GI tract	40 15	40 26	
Peripheral vessel	45	34	0.024
Spleen	18	17	
Thrombocytopenia	68%	67%	
Triggering factor	70%	62%	
Infections	54%	27%	<0.001
Malignancy	14%	8%	<0.001
Mortality	28%	38%	
Mortality in pts with SLE	N.R.	48%	

Table 4. Differentiating factors among thrombotic microangiopathies

Feature	CAPS	TTP	Typical HUS (STEC)	Atypical HUS (complement-mediated)	DIC	HIT
Primary mechanism	aPL-mediated microvascular thrombosis	ADAMTS13 deficiency (10–20%)	Shiga toxin-mediated endothelial injury	Complement dysregulation	Systemic activation of coagulation	Anti-PF4/heparin antibodies
Vessel size	Predominantly microvascular; large vessels thrombosis can occur	Small vessels (arterioles/capillaries)	Small vessels (glomerular)	Small vessels (glomerular, arteriolar)	Small and large vessels	Large vessels predominantly
Organ involvement	Multiorgan (≥3): kidney, lung, brain, heart, skin	Brain > kidney; cardiac ischemia	Kidney predominant	Kidney predominant; CNS, cardiac	Multiorgan (variable)	Venous > arterial thrombosis (limbs, PE)
Thrombocytopenia	Moderate	Severe	Moderate/severe	Moderate	Variable	Moderate
Renal dysfunction	Common (~70%); may require dialysis	Mild	Severe; dialysis common	Severe; dialysis common	Variable	Uncommon
MAHA / schistocytes	Present (~40%)	Prominent	Prominent	Present	Present	Absent or mild
Coagulation studies	Usually normal; DIC in ~25%	Normal PT/aPTT/fibrinogen	Normal	Normal	Prolonged PT/aPTT, low fibrinogen, elevated D-dimer	Normal PT/aPTT
Key diagnostic test	aPL panel (LAC, aCL, anti-β2GPI)	ADAMTS13 activity 10–20%	Shiga toxin / STEC culture	Complement gene panel; anti-CFH antibodies	Fibrinogen, D-dimer, PT/aPTT	Anti-PF4/heparin antibodies (ELISA + SRA)
Distinguishing clinical clue	History of APS/SLE; ≥3 organs in 1 week; aPL positivity	Severe thrombocytopenia with mild renal dysfunction; neurologic symptoms	Prodromal bloody diarrhea; pediatric predominance	No diarrheal prodrome; family history of TMA; relapsing course	Underlying sepsis, malignancy, or trauma	Heparin exposure 5–14 days prior; large-vessel thrombosis
First-line treatment	Anticoagulation + corticosteroids + TPE/IVIG ("triple therapy")	TPE + corticosteroids + caplacizumab	Supportive care (avoid antibiotics for STEC)	Eculizumab (C5 inhibitor)	Treat underlying cause; supportive	Stop heparin; non-heparin anticoagulant

that complement activation was present in 85.7% of CAPS sera compared to 35.6% of APS and only 6.8% of SLE sera[1]. Anti-β2GPI antibodies induced C5b-9 deposition that was completely blocked by an anti-C5 monoclonal antibody but not by a factor D inhibitor, indicating that complement activation in APS occurs primarily through the classical complement pathway[12]. Of particular importance, 6 of 10 (60%) patients with CAPS were found to have rare germline variants in complement regulatory genes — a significantly higher proportion than patients with SLE, APS, and healthy controls, but remarkably similar to patients with atypical HUS (51.5%)[1]. These findings support the hypothesis that complement regulatory gene variants provide a "second hit" that is critical for the disseminated microvascular thrombosis and end-organ failure that distinguishes CAPS from APS[1].

More recent data from Ranjan et al. (2025) further refine this model, demonstrating that Complement receptor 1 (CR1) dysregulation — through both genetic variants and epigenetic promoter hypermethylation — is a potential hallmark of CAPS[13]. CR1 expression on erythrocytes was markedly reduced in CAPS patients (21.8%) compared to healthy controls (84.0%). A novel germline variant reduced CR1 expression and increased complement-mediated cell killing. Circulating immune complexes, normally cleared by erythrocyte CR1, were elevated in acute CAPS. Importantly, five patients treated with C5 inhibition showed mitigation of thrombosis, supporting the therapeutic rationale for complement blockade[13].

The clinical, laboratory, and genetic similarities between CAPS and aHUS — both characterized by complement-mediated thrombotic microangiopathy with underlying complement regulatory gene variants — provide a strong rationale for the investigation of complement inhibition as a therapeutic strategy in CAPS.

Treatment of CAPS

Given the high mortality, prompt initiation of treatment is critical. The CAPS Task Force recommends a multimodal approach, and treatment can be conceptualized in a tiered framework. In addition to treating any triggering factors (e.g. infection), first-line therapy ("triple therapy"): includes 1.) Anticoagulation with heparin (unfractionated heparin [UFH] or possibly low-molecular-weight heparin [LMWH] if the renal status is sufficient); 2) Corticosteroids (typically high-dose intravenous methylprednisolone) and 3). Therapeutic plasma exchange (TPE) and/or intravenous immunoglobulin (IVIG). TPE is recommended by the American Society for Apheresis as a Category I, Grade 2C recommendation for CAPS[14]. TPE may improve outcomes by rapidly removing circulating antibodies, cytokines, complement, and tumor necrosis factor in critically ill patients[14]. TPE may not be available at all centers, and transfer to a specialty center may be necessary. The combination of anticoagulation, corticosteroids, and TPE and/or IVIG ("triple therapy") has been associated with improved survival in CAPS Registry data compared to any single modality or dual therapy[6,7].

For patients with refractory cases, additional therapeutic options include anti-CD20 (rituximab) for long term antibody production or immunosuppressive agents used for SLE (e.g., cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil), particularly in CAPS associated with SLE[8].

Eculizumab, an anti-C5 complement inhibitor is being increasingly supported by mechanistic and registry data for CAPS refractory to standard therapy, particularly in patients with features of complement-mediated thrombotic microangiopathy.

Eculizumab in CAPS

The complement genetics data described above provide a strong mechanistic rationale for complement inhibition in CAPS. The largest clinical dataset comes from the CAPS Registry analysis by López-Benjume et al. (2022), which identified 39 of 584 patients (6.7%) treated with eculizumab[15]. Eculizumab was used as rescue therapy in 30 cases and as first-line therapy in 6 cases. The mean age was 39 years; 72% were female; and 77% had primary APS. Of the treated patients, 74.4% recovered from the CAPS episode, while symptoms worsened in 9 patients, of whom 5 died despite treatment. Only 1 relapse occurred over a median follow-up of 10.7 months. The most common dosing regimen was 900 mg weekly for 4 weeks, then 1200 mg every 2 weeks (the standard aHUS dosing schedule)[15].

Kello et al. (2019) reported a case series of 9 patients with SLE- and/or APS-related refractory thrombotic microangiopathy treated with eculizumab, demonstrating improvement in platelet counts (78% with

≥75% improvement at 4 weeks), haptoglobin and LDH (two-thirds with ≥75% improvement), and eGFR (half with ≥25% improvement)[16]. A case report by Carrara et al. (2024) demonstrated C5b-9 deposition on microvascular endothelial cells in a CAPS patient for the first time, providing direct histopathologic evidence for complement-mediated endothelial injury. Eculizumab halted the thrombotic storm and resolved thrombocytopenia, but kidney function did not recover — likely because treatment was initiated too late, underscoring that timing of complement inhibition is critical[17].

Eculizumab is not FDA-approved for CAPS and no formal society guidelines recommend eculizumab as first-line therapy for CAPS, though the mechanistic and registry data increasingly support earlier use, particularly in patients with features of complement-mediated thrombotic microangiopathy[7].

Notably, no published pediatric-specific case reports of eculizumab use in CAPS were identified in the literature. This represents a critical knowledge gap, particularly given that eculizumab is FDA-approved and has well-established dosing and safety data in pediatric aHUS — a condition that shares clinical, laboratory, and genetic similarities with CAPS[18,19]. The absence of pediatric data is likely multifactorial: CAPS itself is exceedingly rare in children, eculizumab use in CAPS is relatively recent, and pediatric CAPS cases may be underdiagnosed. Clinicians treating children with refractory CAPS are currently relying entirely on adult case series and the mechanistic rationale to justify eculizumab use. Reporting of pediatric CAPS cases treated with complement inhibition to the CAPS Registry and in the published literature should be encouraged.

Future Directions

Several areas warrant further investigation. The identification of complement regulatory gene variants in the majority of CAPS patients raises the question of whether complement genetic testing could eventually serve as a risk-stratification tool to identify APS patients at highest risk for catastrophic progression — though this remains investigational. The emerging role of NETs and calprotectin as biomarkers and therapeutic targets in APS may also have implications for CAPS, where the thromboinflammatory cascade is amplified. Targeting NET-related pathways — including through agents such as dipyridamole, defibrotide, and CD40-CD40L inhibition — represents a promising therapeutic strategy that warrants further study[20,21]. Finally, the development of precision medicine approaches in APS, incorporating aPL profiles, complement genetics, and biomarkers of thromboinflammation, may ultimately allow for more individualized treatment strategies[22].

Continued international collaboration to expand the CAPS Registry, with particular attention to pediatric cases, will be essential to improve understanding of this rare and devastating syndrome and to generate the evidence needed to optimize treatment in children.

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

Bibliografía

1. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* Oct 2023;82(10):1258–1270. doi:10.1136/ard-2023-224609
2. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* Feb 2019;78(2):155–161. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213846
3. Wincup C, Ioannou Y. The Differences Between Childhood and Adult Onset Antiphospholipid Syndrome. *Front Pediatr*. 2018;6:362. doi:10.3389/fped.2018.00362
4. Radin M, Cecchi I, Arbrile M, et al. Pediatric Presentation of Antiphospholipid Syndrome: A Review of Recent Literature With Estimation of Local Prevalence. *Semin Thromb Hemost*. Mar 2024;50(2):182–187. doi:10.1055/s-0043-1764472
5. Kawtharnay H AM, Khawandi, Hamarsha Q, Choaib A, Alkhader A, Nazzai J, Alkasrawi H, Khanfar O, Kumar R, Sartain S, Betensky M. Secondary Anticoagulation Prophylaxis for Children with Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Advances.* 2026;in press
6. Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun.* Aug 2018;92:1–11. doi:10.1016/j.jaut.2018.05.007

7. Salter BM, Crowther MA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a CAPS-tivating hematologic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* Dec 6 2024;2024(1):214–221. doi:10.1182/hematology.2024000544

8. Rodriguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* Dec 2016;15(12):1120–1124. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.010

9. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12(7):530–4. doi:10.1191/0961203303lu394oa

10. Bustillos CG, Peluso EM, Cha SL, Lechner MG, Su MA. Sex Matters: Hormonal and Chromosomal Determinants of Autoimmunity and Anti-Cancer Immunity Across the Lifespan. *Immunol Rev.* Mar 2026;338(1):e70096. doi:10.1111/imr.70096

11. Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, et al. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev*. Feb 2014;13(2):157–62. doi:10.1016/j.autrev.2013.10.004

12. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* Jan 23 2020;135(4):239–251. doi:10.1182/blood.2019003863

13. Ranjan N, Cole MA, Gerber GF, et al. Genetic and epigenetic dysregulation of CR1 is associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* Dec 2025;84(12):2034–2048. doi:10.1016/j.ard.2025.07.016

14. Bereanu AS, Pisaltu T, Bereanu R, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS): A Rare Case Report and Literature Review. *In Vivo.* Jul–Aug 2023;37(4):1914–1919. doi:10.21873/invivo.13286

15. Lopez-Benjume B, Rodriguez-Pinto I, Amigo MC, et al. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* Apr 2022;21(4):103055. doi:10.1016/j.autrev.2022.103055

16. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* Aug 2019;49(1):74–83. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.11.005

17. Carrara C, Mataj B, Gastoldi S, Ruggenenti P, Sciascia S, Roccatello D. Case report: Timing of eculizumab treatment in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2024;15:1460317. doi:10.3389/fimmu.2024.1460317

18. Go EJL, O'Neil KM. The catastrophic antiphospholipid syndrome in children. *Curr Opin Rheumatol.* Sep 2017;29(5):516–522. doi:10.1097/BOR.0000000000000426

19. de Holanda MI, Porto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythemathosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol*. Dec 2017;36(12):2859–2867. doi:10.1007/s10067-017-3823-2

20. Salet DM, Bekkering S, Middeldorp S, van den Hoogen LL. Targeting thromboinflammation in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* Apr 2023;21(4):744–757. doi:10.1016/j.jtha.2022.12.002

21. Naoum S, Spyropoulos C, Angelopoulou A, et al. CD40-CD40L inhibition attenuates platelet-neutrophil interaction and neutrophil extracellular trap release in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* May 2026;85(5):858–872. doi:10.1016/j.ard.2025.12.012

22. Lopez-Pedrera C, Perez-Sanchez C, Tektonidou MG. Towards precision medicine in antiphospholipid syndrome. *Lancet Rheumatol.* Aug 2025;7(8):e576–e589. doi:10.1016/S2665-9913(25)00094-3

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

Fisiopatología de la trombosis en cáncer. Una historia de traiciones.

Pathophysiology of thrombosis and cancer. A betrayals tale.

José M Ceresetto.

Hospital Británico. CABA, Argentina

joseceresetto@gmail.com

EDUCACIONAL ISTH SESIÓN II - TROMBOSIS Y CÁNCER

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
275-294, 2026

Palabras claves: Fisiopatologia, Trombosis, cancer.

Keywords: Pathophysiology, Thrombosis, Cancer.

Introducción

La trombosis asociada a cáncer constituye una complicación mayor de la enfermedad oncológica y un determinante importante de morbilidad y mortalidad. Su base fisiopatológica es compleja y multifactorial, y surge de la interacción dinámica entre el tumor, el huésped y los tratamientos antineoplásicos[1-3].

Sin embargo, una de las características que ha sido recientemente descripta, para nuestra sorpresa, es que el sistema de defensa y nuestra propia hemostasia colaboran con el enemigo. Las herramientas que tenemos para el control del cáncer son reclutadas por las células tumorales y nos "traicionan" para permitir la progresión de la enfermedad maligna[4].

Para entender este fenómeno primero debemos saber que en la filogenia de la historia evolutiva de los seres vivos el sistema circulatorio y finalmente la hemostasia se han desarrollado, entre otras cosas, con el propósito de defendernos de la invasión de microorganismos exógenos por medio de la respuesta trombo-inflamatoria, la activación del sistema inmune, el ingreso de plaquetas con liberación de sustancias procoagulantes y la liberación de enzimas y componentes celulares capaces de eliminar a las células patógenas que nos atacan, en un complejo sistema de control que funciona como si fuera la policía del organismo[4].

En el caso de la invasión tumoral, las células malignas usan a nuestro propio sistema hemostático para propagarse y evitar el control del sistema inmune, generando un estado protrombótico e hipofibrinolítico que favorece el crecimiento de las células neoplásicas, la neoangiogénesis y la diseminación del tumor a otros tejidos. Términos como ***"plaquetas reclutadas"***, ***"netosis tumoral"*** y ***"apropiación de neutrófilos"*** o ***"hackeo de la respuesta inflamatoria"*** nos hablan de esta "traición" de los mecanismos de la hemostasia que se utiliza en el paciente con una enfermedad maligna para el crecimiento tumoral. Como consecuencia, los fenómenos de trombosis en el cáncer representan no solo un fenómeno puramente hemostático secundario al tumor, sino

más bien una alteración sistémica que involucra la supervivencia y progresión de una patología neoplásica fuera de control, pero que utiliza al propio organismo para su propagación y crecimiento[5]. Así el tumor integra a la inflamación, activación plaquetaria, lesión endotelial, disfunción de la fibrinólisis y remodelación del microambiente vascular, para permitir que las células malignas progresen y se diseminen. En este contexto, la trombosis asociada al cáncer puede considerarse la expresión clínica de un sistema de hemostasia desregulado, en el que la neoplasia "secuestra" los mecanismos fisiológicos de coagulación para favorecer su propia supervivencia y expansión[5,6].

La trombosis asociada a cáncer (Cancer Associated Thrombosis o CAT) es entonces una entidad diferente a la trombosis NO tumoral. Se comporta como una patología distinta, con características únicas[7]:

1) Tiene una fisiopatología diferente por la producción de factores procoagulantes específicos del tumor y del tratamiento oncológico, además de los factores de riesgo convencionales ya reconocidos. Por esto los marcadores o escores de riesgo de trombosis deben ser diferentes para la patología maligna.

2) El cáncer tiene un pronóstico mucho más severo, con una mortalidad que al menos se duplica en los pacientes con neoplasias que padecen una trombosis. La presencia de CAT se asocia de manera consistente con peor supervivencia global, mayor tasa de recurrencia tumoral y complicaciones que pueden obligar a modificar o suspender tratamientos oncológicos[8-11]. Se considera que el tromboembolismo de pulmón es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer, pero esta mortalidad se triplica si el evento trombótico fue en el territorio arterial. Con lo que el pronóstico oncológico se ve severamente comprometido por la trombosis y con frecuencia se correlaciona con enfermedad tumoral avanzada. La coexistencia de cáncer y TEV constituye un desafío clínico relevante, ya que no solo los eventos tromboembólicos incrementan la mortalidad, también complican la planificación terapéutica y deterioran la calidad de vida de los pacientes.

3) La frecuencia de trombosis asociada al cáncer está en aumento. Se considera que 4 al 20% de los pacientes con cáncer tendrá una ETV y entre 2 y 5% un evento arterial[8]. En estudios hechos en autopsias en pacientes con cáncer hasta 50% de los casos de puede documentar algún tipo de trombosis venosa o arterial[9]. Entre los factores relacionados al crecimiento de la trombosis están el mayor reconocimiento de la asociación entre las dos patologías, mejoría en el diagnóstico por imágenes, las nuevas terapias del cáncer más trombogénicas y mayor sobrevida de pacientes con enfermedad oncológica activa.

3) El tumor produce trombosis venosa pero también trombosis arterial en un tercio de los pacientes, especialmente mayor riesgo de accidente cerebro-vascular (ACV) y de infarto de miocardio, y esos eventos tienen el triple de mortalidad comparado con casos no oncológicos[9].

4) El tratamiento anticoagulante tiene mayor morbilidad por mayor sangrado y también mayor recaída trombótica que el paciente no oncológico. Esto podía deteriorar su calidad de vida, interrumpir o posponer el tratamiento oncológico y generar ansiedad en un paciente que ya de por sí está estresado por la patología tumoral. Además, el manejo tradicional con heparina y antagonistas de la vitamina K (AVK) tiene 50% menos de efectividad. Por consiguiente, en estos casos se sugiere inicialmente comenzar la anticoagulación con otras drogas como las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), pentasacáridos o los anticoagulantes directos (DOACs)[7-9]. Dado que este escenario de trombosis y cáncer exige un delicado equilibrio entre el riesgo de trombosis y el riesgo de hemorragia, especialmente en neoplasias gastrointestinales y hematológicas, la elección y la dosis entre heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes orales directos y otros esquemas orales debe individualizarse según el tipo de tumor, la función renal, el riesgo hemorrágico y las preferencias del paciente[1-3].

5) La duración del tratamiento antitrombótico debe prolongarse todo lo que dure el tratamiento oncológico o la enfermedad tumoral activa, ya que el riesgo de retrombosis es muy alto, incluso bajo tratamiento anticoagulante[8].

6) Aún no conocemos bien todos los mecanismos implicados en la trombosis de los pacientes con cáncer y la mayoría de los marcadores de riesgo o de diagnóstico tradicionales no funcionan o deben interpretarse con cuidado. Por ejemplo, los casos con trombosis asintomática o incidental o las trombosis venosas distales siempre deben ser tratadas con anticoagulación como si fuera un evento agudo sintomático y con alto riesgo embólico, a diferen-

cia del paciente sin enfermedad oncológica. El dímero-d no debería utilizarse para descartar el diagnóstico de trombosis en pacientes con cáncer por su baja eficacia y especificidad[6,8].

7) Distinto de la ETV convencional donde suele haber un antecedente de internación previo, el diagnóstico de CAT suele ocurrir en el paciente ambulatorio. Entre 75 y 80% de los eventos de trombosis ocurren en el paciente cuando no está internado. Y de hecho un gran número de eventos son trombosis asintomáticas consideradas como trombosis incidentales, asociadas a imágenes cuando se estadifica un tumor maligno. De estos eventos que ocurren como un hallazgo sin clínica, se sabe que el pronóstico, riesgo de recaída trombótica y tratamiento anticoagulante es idéntico al del paciente con una trombosis manifiesta[5].

La trombosis asociada al cáncer se reconoce como una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con neoplasias, en particular por la tromboembolia venosa que incluye no solo a la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores con o sin embolia pulmonar, también incluye a las trombosis asociadas a catéteres, trombosis en sitios inusuales relacionadas con un tumor como ocurre en el circuito esplácnico o de los senos venosos cerebrales y, por supuesto, trombosis arteriales que se relacionan con infarto de miocardio o isquemia cerebral[2,7].

Como queda claro entonces, la relación entre trombosis y cáncer es bidireccional. Por un lado, el cáncer promueve trombosis mediante activación de coagulación, inflamación y daño endotelial. Por otro, el sistema hemostático activado puede favorecer progresión tumoral, angiogénesis, invasión y metástasis. Esto convierte a la trombosis en algo más que una complicación; en algunos contextos, es también un modulador biológico de la historia natural del cáncer. Esta bidireccionalidad explica por qué varios componentes de la coagulación se estudian no solo como marcadores de riesgo trombótico, sino también como posibles mediadores de agresividad tumoral. El trombo en el paciente oncológico debe conceptualizarse como un fenómeno que refleja y a la vez amplifica la enfermedad sistémica.

A) FACTORES RELACIONADOS CON LA TROMBOSIS VENOSA

La comprensión de la trombosis asociada a cáncer exige revisar brevemente la fisiología de la hemostasia y el marco conceptual de la tríada de Virchow. La hemostasia normal resulta de la interacción coordinada entre la pared vascular, las plaquetas y los factores plasmáticos de coagulación, que culmina en la generación de trombina y la formación de un coágulo de fibrina estable[1-4].

La tríada de Virchow (estasis venosa, lesión o activación de la pared vascular y estado de hipercoagulabilidad) resume los elementos esenciales para la formación de trombos venosos. En pacientes con cáncer, estos tres componentes suelen estar simultáneamente alterados[3]:

1) Estasis venoso: la inmovilización relacionada con el reposo prolongado asociado a la astenia y caquexia provocada por el tumor, la hospitalización por quimioterapia o complicaciones del cáncer o por cirugía favorecen estasis venosa; también la compresión extrínseca por masas tumorales en abdomen o por un síndrome de vena cava superior o por hiperviscosidad asociada a poliglobulia o a un aumento de paraproteínas[10].

2) Lesión vascular y daño del endotelio: la cirugía, los catéteres venosos centrales y la invasión tumoral generan lesión vascular. Además, existe una disfunción endotelial asociada al estado inflamatorio y a activación de la hemostasia con endotelio protrombótico[11].

3) Hipercoagulabilidad: El estado procoagulante del paciente oncológico surge de la convergencia entre el aumento de factores de la coagulación, inflamación, lesión o activación endotelial, activación plaquetaria y alteraciones de la fibrinólisis. Estas vías no actúan de forma aislada: se potencian entre sí y establecen circuitos de amplificación que favorecen tanto la formación del trombo como la progresión tumoral. La trombina y la fibrina, además de su papel en la hemostasia, participan en la angiogénesis, la extravasación de células tumorales y la protección frente al sistema inmune, de modo que la trombosis en cáncer no constituye solo una complicación clínica, sino un componente de la biología tumoral[11].

Existen múltiples factores tumorales e inflamatorios que inducen este estado de hipercoagulabilidad persistente. Entre ellos el aumento de factor Von Willebrand, estado inflamatório, aumento de factor tisular, presencia de micropartículas circulantes, netosis, liberación de podoplanina, factores propios del tumor como factor procoagulante del cáncer, mutaciones celulares protrombóticas como

Tabla 1. Comparación BCP vs. ECMO

FACTORES DEL TUMOR	FACTORES DEL TRATAMIENTO	FACTORES DEL PACIENTE
1) TIPO DE TUMOR - páncreas - cerebro - gástrico - ovario - pulmón - mieloma/linfoma - riñon	CIRUGIA ONCOLOGICA - ABIERTA - LAPAROSCOPICA	COMORBILIDADES - Insuficiencia cardíaca - EPOC - anemia - insuficiencia renal - fibrilación auricular - tabaquismo - Infección
2) Compresión externa del tumor: SVC superior	CATETER VENOSO CENTRAL PORTACAHT	Edad > 40 años > 85 años (riesgo x 10)
3) Estadio tumoral - metástasis - progresión loco-regional	G-CSF y ERITROPOYETINA Transfusiones GR	ANTECEDENTE DE TROMBOSIS VENOSA (aumenta riesgo x7)
4)Sustancias procoagulantes - mutación JAK2 positiva - Micropartículas - Factor Tisular aumentado - Podoplanina - Factor procoag. del cáncer - Aumento de FVW - Inhibición de la fibrinolisis - Netosis tumoral	TRATAMIENTO ONCOLOGICO - HORMONAL . tamoxifeno / anastrazol . terapia reemplazo hormonal . antiandrogénicos - INMUNOMODULADORES - QUIMIOTERAPIA . L asparaginasa . Cisplatino / gemcitabina - TERAPIAS TARGET . Pembrolizumab - INMUNOTERAPIA	REPOSO e INMOVILIDAD - Post cirugía oncológica - Internación para quimioterapia - Etapa avanzada de enfermedad / caquexia SEXO MASCULINO TROMBOFILIA - FVL y P20210 - SAFL
5) Plaquetas RECLUTADAS		OBESIDAD
6) Mutaciones pro trombóticas ALK, ROS-1, KRAS, STK 11, JAK2, c-MET		
7) Hipoxemia del micro ambiente tumoral		

la presencia de JAK2 o ALK, KRAS y cMET[10,12], hipofibrinolisis por aumento del PAI-1 liberado por el tumor y las plaquetas y por presencia de fibrina menos compacta. También favorecen la trombosis muchas de las terapias antitumorales como los tratamientos con inmunomoduladores en el mieloma múltiple, terapias antiangiogénicas como inhibidores de VEGF, quimioterápicos específicos como la L asparaginasa, tratamientos con inhibidores de check-point como pembrolizumab y terapias con factores de crecimiento celular como GCSF y eritropoyetina. Tumores pancreáticos, gástricos, cerebrales, ginecológicos y hematológicos se asocian con riesgo particularmente elevado de TEV, mientras que neoplasias como mama y próstata presentan riesgo relativamente menor. Esta heterogeneidad refleja la diversidad de mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la CAT[11].

B) FACTORES RELACIONADOS CON LA TROMBOSIS ARTERIAL

El cáncer modifica de manera profunda el equilibrio hemostático al incrementar la expresión de factor tisular, alterar la función endotelial, promover la activación plaquetaria y modular la fibrinólisis. Todos estos factores son determinantes para la formación de trombosis no solo en el sistema venoso, sino también en el circuito arterial de alto flujo. La sola presencia de un tumor maligno duplica el riesgo de trombosis arterial, especialmente en el territorio cerebral, donde múltiples factores confluyen para aumentar 59% el riesgo de ACV luego del diagnóstico de cáncer[13-16].

Entre los diferentes factores asociados al ACV en pacientes con cáncer podemos mencionar[14-16]:

1) Aumento de factores de coagulación, factor Von Willebrand, activación de plaquetas y estado

proinflamatório del endotelio y activación de netosis
2) Aumento de incidencia de fibrilación auricular, potenciado 3 a 4 veces por drogas como ibrutinib.
3) Endocarditis marántica con riesgo de embolia valvular no bacteriana
4) Daño vascular por toxicidad de quimioterapia o radioterapia
5) Posibilidad de embolia paradojal a través de foramen oval permeable y trombosis venosa de miembros inferiores.
6) Las nuevas terapias Target como inhibidores de tirosinquinasa, inmunomoduladores, agentes antiangiogénicos al igual que la quimioterapia basada en regímenes con platino, gemcitabina y taxanes provocan mayor trombosis arterial.
7) Los pacientes con enfermedad diseminada tienen mayor riesgo de ACV

MECANISMOS IMPLICADOS EN LA TROMBOSIS Y CÁNCER

Desde una perspectiva fisiopatológica, el cáncer induce un "reprogramado" de la hemostasia y un estado protrombótico por múltiples vías concurrentes. Las células tumorales pueden expresar y liberar factores procoagulantes, inducir activación de monocitos y endotelio, y promover la generación de trombina mediante aumento de la actividad del factor tisular. Esta activación se amplifica por citoquinas inflamatorias, vesículas extracelulares y cambios fenotípicos en el huésped que facilitan la agregación plaquetária, la formación de fibrina y la estabilidad del trombo. A su vez, el sistema hemostático activado puede facilitar invasión, angiogénesis, adhesión celular, extravasación y metástasis, por lo que trombosis y cáncer forman un eje bidireccional de enorme importancia biológica y clínica[4,8].

La interacción entre células tumorales, plaquetas, leucocitos y endotelio se concreta a través de una serie de mecanismos moleculares que explican el estado de hipercoagulabilidad característico del cáncer. La sobreexpresión de tissue factor (TF), la liberación de micropartículas procoagulantes y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) constituyen tres ejes centrales en la fisiopatología de la trombosis asociada a cáncer[2].

En la práctica, TF, MPs y NETs no actúan de manera aislada, sino que forman parte de un sistema interconectado. El TF tumoral y monocítico genera trombina; las MPs portadoras de TF amplifican y difunden la señal procoagulante; y las NETs proporcionan una matriz estructural donde se depositan plaquetas y fibrina. Por ejemplo, la inflamación tumoral induce TF y favorece la liberación de MPs; la activación de neutrófilos lleva a NETosis; y la presencia de NETs facilita la retención de MPs y plaquetas en el lecho vascular. La suma de estos procesos genera un estado protrombótico sistémico que se traduce en mayor incidencia de TEV en pacientes con cáncer, especialmente en tumores de alto riesgo como páncreas, estómago y determinados hematológicos[2,6,7].

El microambiente tumoral es el escenario donde convergen células malignas, fibroblastos asociados a cáncer, células inmunes, plaquetas, endotelio y matriz extracelular. Allí se produce una intensa comunicación bidireccional mediante citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento, vesículas extracelulares y mediadores lipídicos. Este microambiente no solo sostiene el crecimiento tumoral, sino que también actúa como "fábrica" de señales protrombóticas. En tumores con elevada plasticidad biológica, el microambiente puede impulsar fenotipos más invasivos y más trombogénicos. La hipoxia, la necrosis, la acidosis y el estrés oxidativo favorecen expresión de factor tisular, liberación de vesículas y cambios endoteliales. Estas condiciones explican por qué neoplasias avanzadas o metastásicas suelen asociarse a un riesgo trombótico particularmente alto[3].

La trombosis y la metástasis están íntimamente conectadas y de hecho la presencia de enfermedad diseminada duplica el riesgo de ETV en cáncer[8]. El coágulo puede funcionar como una plataforma que protege a las células tumorales circulantes, facilita su adhesión al endotelio y favorece su extravasación. Además, señales procedentes de plaquetas, fibrina, NETs y factor tisular pueden potenciar la invasividad y supervivencia celular. Este vínculo explica por qué la trombosis puede ser más que una complicación: puede representar un indicador de enfermedad biológicamente activa. En este sentido, el trombo y la metástasis se alimentan mutuamente dentro de un circuito de amplificación que compromete pronóstico y supervivencia.

Si consideramos que en el año 2022 unos 20 millones de habitantes en el mundo tendrán un diagnóstico nuevo de cáncer[17-18] y que la mayoría de estos pacientes permanecerán con vida en forma

prolongada, gracias a los nuevos tratamientos oncológicos, pero con un riesgo persistente de trombosis, podemos comprender la severidad y trascendencia del problema de la trombosis y el cáncer[18,19].

Desde una mirada clínica, comprender esta fisiopatología permite anticipar riesgo, seleccionar profilaxis y optimizar el tratamiento anticoagulante. La identificación de pacientes de alto riesgo depende de integrar tipo de tumor, estadio, tratamiento recibido, comorbilidades y biomarcadores potenciales. En consecuencia, el riesgo trombótico en cáncer es dinámico. Puede aumentar durante la inducción de tratamiento, en el postoperatorio, con progresión tumoral o con determinadas combinaciones farmacológicas. Esta temporalidad es crucial para decidir profilaxis, duración de anticoagulación y nivel de vigilancia clínica[15,18].

Este enfoque es especialmente importante porque el riesgo trombótico varía a lo largo del curso oncológico y no permanece estático. También ayuda a explicar por qué la anticoagulación en cáncer exige un balance fino entre eficacia antitrombótica y riesgo hemorrágico. El conocimiento de los mecanismos permite entender mejor la heterogeneidad de la respuesta clínica y la necesidad de estrategias individualizadas[19].

La presente revisión se centra en los mecanismos fisiopatológicos que vinculan cáncer y trombosis, integrando factores tumor , paciente y tratamiento dependientes, así como las implicancias clínicas de esta interacción compleja.

Podemos separar, desde un punto de vista práctico, a los factores relacionados con la trombosis en el cáncer en tres grupos:

1) **FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR.**
2) **FACTORES RELACIONADOS CON LAS CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE.**
3) **FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO INSTITUIDO.**

1) FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR. COMO HACE EL CANCER PARA "RECLUTAR" A NUESTRO SISTEMA DE DEFENSAS. HETEROGENEIDAD POR TIPO Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

La trombosis asociada a cáncer no es homogénea. Existen diferencias marcadas según tipo tumoral, estadio, carga metastásica, localización anatómica y tratamientos recibidos. El riesgo de CAT varía de forma notable entre distintos tipos de cáncer.

Algunos tumores sólidos, particularmente los pancreatobiliares, gastrointestinales y ciertos tumores ginecológicos, muestran mayor riesgo trombótico debido a su biología procoagulante intrínseca y a su interacción con el microambiente; otros tumores como colon y pulmón se sitúan en riesgo intermedio; mientras que mama, cáncer escamoso de cabeza y cuello y de próstata se asocian con riesgo relativamente bajo[20]. Esta heterogeneidad obedece a diferencias en la expresión de TF, la producción de citocinas, el grado de inflamación sistémica, la frecuencia y tipo de intervenciones quirúrgicas y el uso de determinados regímenes terapéuticos. En cáncer de páncreas y estómago, la fuerte sobreexpresión de TF y la elevada carga inflamatoria se han vinculado con tasas particularmente altas de TEV[21].

En las neoplasias hematológicas, la combinación de tratamiento intensivo, trombocitopenia y coagulopatía genera un patrón distintivo de CAT, en el que la trombosis puede coexistir con riesgo hemorrágico elevado. En ellas la fisiopatología de la trombosis puede incluir elementos adicionales como hiperviscosidad, liberación de mediadores celulares y alteraciones del recambio hematopoyético[10]. Esto subraya que la trombosis oncológica es un síndrome transversal, pero con expresiones biológicas específicas. Un marcador importante de riesgo trombótico en los síndromes mielo proliferativos (SMP) es la mutación JAK2 capaz de activar P selectina y agregación de las plaquetas además de aumentar la generación de trombina[10,22].

Ciertos tumores comprimen la pared vascular provocando estasis venoso y alto riesgo de ETV como en el síndrome de vena cava superior. Otros tumores progresan a través del circuito venosos como en el cáncer renal. El cáncer de páncreas se asocia frecuentemente a trombosis esplácnica y los tumores del sistema nervioso central a trombosis de los senos venosos cerebrales. Estos fenómenos mecánicos suelen, además, relacionarse con patología maligna más diseminada[19-21,23-26].

El estadio tumoral también importa. Las neoplasias epiteliales, especialmente en etapas avanzadas, se asocian con mayor activación de la coagulación. Asimismo, la carga tumoral y la presencia de metástasis suelen correlacionarse con un estado hemostático

más alterado. Esta relación no es meramente epidemiológica, sino que refleja una mayor intensidad de interacción entre tumor, sistema inmune y endotelio[27].

Factores genéticos y mutaciones protrombóticas con re arreglos cromosómicos como ALK y ROS-1 en el cáncer de pulmón, KRAS en tumor de colon y BRCA2 en algunos tumores de mama y de ovario confieren mayor riesgo trombótico, al igual que la mutación JAK2 en los SMP. Estos genes tienen diferentes efectos pro coagulantes al activar la hemostasia, aumentar valores de P-selectina o de fibrinógeno y generar mayor respuesta inflamatoria[28].

Existen una serie de mecanismos activados por el tumor que son causantes de cambios en la hemostasia y que aumentan significativamente el riesgo de un evento trombótico. Estos factores podemos dividirlos en 5 mecanismos diferentes que pueden actuar interconectados o aislados en los diferentes tipos de neoplasias[9,28]:

1) **Liberación de sustancias o factores procoagulantes que generan un estado de hiprecoagulabilidad**
2) **Traición 1: Mecanismos de trombo-inflamación y activación de netosis con "apropiación de neutrófilos".**
3) **Traición 2: Activación de plaquetas y fenómeno de "plaquetas reclutadas"**
4) **Neoangiogénesis y activación endotelial**
5) **Inhibición de la fibrinólisis y aumento del PAI-1**

1) ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD POR LIBERACION DE SUSTANCIAS PROCOAGULANTES DEL TUMOR

El rasgo fisiopatológico central de la CAT es un estado de hipercoagulabilidad multifactorial. Además, la mayor capacidad para generar trombos en el cáncer no es un fenómeno estático, sino dinámico, fluctuando con el curso de la enfermedad, las infecciones intercurrentes y los tratamientos oncológicos[1-4].

Muchos pacientes con cáncer presentan niveles elevados de factores de coagulación, marcadores de generación de trombina y productos de degradación de la fibrina, incluso en ausencia de trombosis clínica. La trombina cumple un papel decisivo porque no solo convierte fibrinógeno en fibrina, sino que también activa plaquetas, endotelio y leucocitos, consolidando un circuito de retroalimentación positiva. En el cáncer, esta activación se encuentra favorecida por la liberación tumoral de mediadores proinflamatorios y por la interacción continua entre células malignas y compartimentos circulantes. El resultado es un estado de hipercoagulabilidad persistente, clínicamente expresado como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y, en determinados contextos, trombosis arterial[11].

Este estado protrombótico resulta de la combinación de:

- Sobreexpresión de TF en células tumorales y monocitos.
- Liberación de micropartículas procoagulantes circulantes con efecto a distancia.
- Factor procoagulante del cáncer capaz de activar al FX en forma directa y de esta forma evitar el mecanismo inhibitorio del TFPI[29].
- Activación plaquetaria sostenida.
- Inflamación sistémica crónica con liberación de citocinas.
- Disfunción endotelial y reducción de mecanismos anticoagulantes naturales (por ejemplo, proteína C, antitrombina).
- Presencia de heparinasa
- Hipoxemia con liberación de factor tumoral 1α inducible por hipoxia (HIF 1α) que suprime la transcripción del TFPI y favorece el inicio del trombo por FT-FVII[3]

a) Aumento del Factor Tisular (FT)

El TF es el principal iniciador de la vía extrínseca de la coagulación y juega un papel central en la fisiopatología de la CAT. Se trata de una integrina (proteína de membrana) que en forma fisiológica está presente en el subendotelio y que es capaz de iniciar la activación del factor VII y la vía extrínseca de la coagulación[28]. Sin embargo, numerosos tumores sólidos sobreexpresan TF en su superficie y lo liberan en forma de micropartículas al tener oncogenes que regulan positivamente su producción, como KRAS y cMET[12]. El factor tisular ocupa un lugar central en la trombosis asociada a cáncer. Su expresión aumentada en pacientes con cáncer a través de las propias células malignas, como ocurre en tumores de ovario y de páncreas, del estroma o de los monocitos circulantes favorece el inicio de la vía extrínseca de la coagulación, con generación de factor Xa, trombina, fibrina y finalmente trombosis. El FT es una glicoproteína transmembrana que actúa como principal desencadenante de la vía extrínseca

de la coagulación al complejo con el factor VII/VIIa, iniciando la activación de la cascada y la generación de trombina. Numerosos tumores sólidos, como los de páncreas, estómago, cerebro y pulmón, sobreexpresan TF en su superficie, y esta sobreexpresión se ha correlacionado con mayor riesgo de TEV y peor pronóstico oncológico[29,30].

En el contexto tumoral, el TF no solo se limita a la superficie de las células neoplásicas, sino que también se expresa en monocitos y células endoteliales activadas por citocinas proinflamatorias, amplificando la señal procoagulante. Además, se ha demostrado que TF participa en procesos de angiogénesis, invasión y metástasis, a través de vías de señalización intracelular que involucran receptores activados por proteasas (PARs) y la generación de trombina[31-33].

La expresión de TF puede inducirse por hipoxia, estrés oxidativo y estímulos inflamatorios presentes en el microambiente tumoral, lo que explica su asociación con etapas avanzadas de la enfermedad y con tumores de alto grado biológico. En modelos experimentales, la inhibición de TF reduce la formación de trombos y puede disminuir la carga tumoral, sugiriendo que TF es un potencial blanco terapéutico tanto para controlar la trombosis como para influir sobre la progresión del cáncer[33].

La relevancia del factor tisular excede la coagulación. También activa señalización intracelular a través de receptores activados por proteasas, promoviendo proliferación tumoral, angiogénesis, formación de metástasis y transición epitelio-mesenquimal. Por ello, el factor tisular debe considerarse simultáneamente como mediador trombótico y como modulador de agresividad biológica tumoral[30].

b) Micropartículas procoagulantes (portadoras de FT, factores de crecimiento, micro RNA y fosfatidil serina).

Una proporción importante de la actividad procoagulante en cáncer no deriva de la célula tumoral intacta, sino de microvesículas o vesículas extracelulares portadoras de diferentes substancias procoagulantes, principalmente de factor tisular, fosfolípidos de membrana, micro RNA, podoplanina, P-selectina y otras moléculas de adhesión[34]. Estas partículas liberadas por la célula tumoral y otras células apoptóticas, pueden circular en el plasma, interactuar con plaquetas, monocitos y endotelio, y actuar como plataformas móviles de coagulación. Su capacidad para amplificar la generación de trombina explica por qué pacientes con carga tumoral elevada o enfermedad metastásica presentan riesgo trombótico desproporcionado.

Además, las microvesículas favorecen el ingreso de componentes celulares no tumorales dentro del trombo. Esta arquitectura mixta, compuesta por células tumorales, fibrina, plaquetas, leucocitos y restos celulares, confiere estabilidad al coágulo y contribuye a la persistencia del estado protrombótico. En este escenario, el trombo deja de ser un simple depósito de fibrina para convertirse en una estructura biológica activa, capaz de permitir el crecimiento del tumor y protegiéndolo del sistema inmune[34].

Las micropartículas son vesículas submicrónicas liberadas por células activadas o apoptóticas; en los pacientes con cáncer, se originan principalmente de plaquetas, células tumorales, leucocitos y endotelio. Pueden transportar factor tisular y otras moléculas bio-activas como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos que se integran en la circulación para amplificar la coagulación. Estas partículas actúan como plataformas móviles para la amplificación de la coagulación y, al mismo tiempo, como mediadores de comunicación entre tumor, endotelio e inmunidad innata. Su efecto es especialmente importante en tumores con alto potencial proinflamatorio o en escenarios de enfermedad avanzada, donde la carga tumoral y la activación sistémica son mayores[33].

Las que portan TF en su superficie actúan como "vehículos" de esta molécula procoagulante, difundiendo la capacidad de activar la coagulación más allá del sitio primario del tumor. Por otro lado, los fosfolípidos aniónicos constituyen superficies ideales para el ensamblaje de complejos de coagulación, facilitando la generación de trombina. Se ha demostrado que niveles elevados de MPs portadoras de TF se asocian con mayor incidencia de TEV en pacientes oncológicos. En el estudio MicroTEC, las concentraciones aumentadas de micropartículas con TF se relacionaron con riesgo incrementado de trombosis, y se exploró el uso de heparinas de bajo peso molecular como tromboprofilaxis dirigida en pacientes de alto riesgo. Niveles elevados de estas vecículas circulantes se han correlacionado con peor pronóstico en diferentes tipos de tumores.

La cuantificación de micropartículas procoagulantes podría convertirse en un biomarcador útil para estratificar el riesgo trombótico en pacientes onco-

lógicos, aunque su uso clínico rutinario aún no está establecido[34].

Desde el punto de vista fisiopatológico, estas vesículas procoagulantes proporcionan superficies fosfolipídicas aniónicas donde se ensamblan complejos esenciales de la coagulación (tenasa y protrombinasa), lo que facilita la generación de trombina. La combinación de TF y fosfolípidos en su membrana crea "microdominios" altamente procoagulantes que contribuyen a la formación de trombos incluso en ausencia de lesión vascular evidente.

c) Aumento del Factor von Willebrand y de factores de coagulación

El factor von Willebrand participa en adhesión plaquetaria y puede contribuir a trombosis, en especial en escenarios de lesión vascular y alta activación inflamatoria. Su aumento se relaciona con la respuesta inflamatoria por ser un reactante de fase aguda, y también con la activación endotelial por TNFα y la IL 1-B[35,36].

Esto refuerza la idea de que la trombosis asociada a cáncer es multicausal y no puede explicarse por una única vía molecular. La convergencia entre vías extrínseca e intrínseca, junto con la activación plaquetaria y neutrofílica, produce un sistema altamente redundante y difícil de modular.

2) TROMBO-INFLAMACIÓN E INMUNOTROMBOSIS EN EL CÁNCER. USO DE NETOSIS POR LA CELULA MALIGNA Y "APROPIACION DE NEUTROFILOS"

La relación entre inflamación y coagulación es particularmente estrecha en el contexto oncológico. El concepto de "inmunotrombosis" describe la formación de trombos como parte de la respuesta inmune innata, en la que elementos como neutrófilos, monocitos y plaquetas se coordinan para contener procesos agresores. La trombosis asociada a cáncer es una forma de inmunotrombosis patológica que se encuentra desregulada, de modo que contribuye a la generación de trombos patológicos y permite la progresión de las células malignas. El aprovechamiento de las redes de DNA y de la actividad de los leucocitos mediante el "hackeo" de neutrófilos, convirtiéndolos en neutrófilos pro-tumorales, es otro cambio de paradigma en la comprensión de la fisiopatología de la trombosis y el cáncer. Este recientemente descubierto circuito de reclutamiento le permite al tumor usar uno de los mecanismos más eficientes de defensa del cuerpo humano para su propia progresión y crecimiento[37-39].

El tumor genera inflamación crónica de bajo grado, con activación del sistema de complemento, monocitos, neutrófilos y endotelio, mientras que otros elementos del sistema inmune liberan mediadores que refuerzan la coagulación. Se trata de un proceso en red, no lineal, donde la inmunidad innata participa directamente en la formación del trombo. En este contexto, la trombosis debe conceptualizarse como una respuesta inflamatoria mal regulada frente al tumor, más que como una alteración puramente hemostática[40].

Por ejemplo:

1) Algunos factores de transcripción liberados directamente por el tumor son capaces de activar la respuesta inflamatoria como el factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), la P-selectina, el Factor Nuclear Kappa B (NF-KB) que activa citoquinas inflamatorias como IL 6 y 8 e IL 17 y quemocinas que favorecen la migración y adhesión de neutrófilos por ICAM-1 y VCAM-1. Otras citoquinas como TNF α, IL 1β, IL 6 y VEGF, producidas por células tumorales y por el microambiente inflamatorio, inducen la expresión de TF en monocitos y células endoteliales, aumentan la permeabilidad vascular y producción de factores procoagulantes como FVIII y factor von Willebrand y finalmente favorecen la adhesión leucocitaria. El GCSF liberado por el tumor estimula la liberación de neutrófilos más jóvenes y con mayor capacidad de formar NETS en una verdadera "apropiación" de muchas de las propiedades del neutrófilo para favorecer al tumor[39].

2) Los monocitos activados pueden expresar factor tisular y amplificar la coagulación, mientras que la interacción con plaquetas y neutrófilos incrementa la complejidad del fenómeno[37].

3) Los neutrófilos han adquirido un protagonismo central en la fisiopatología moderna de la trombosis asociada a cáncer. Lejos de ser meros efectores inflamatorios, participan activamente en la iniciación y propagación del trombo inducido por el tumor creando el concepto de "apropiación de neutrófilos" por la célula tumoral[37].

La leucocitosis neutrofílica, frecuente en pacientes con cáncer avanzado, favorece la formación de trampas extracelulares de neutrófilos o NETs que son estructuras de ADN y proteínas liberadas por

neutrófilos activados. Este entramado en forma de red está compuesto por fibras de cromatina abierta o descondensada que forma complejos con las histonas del ADN. Uno de sus roles principales es participar del mecanismo de defensa del organismo al atrapar y eliminar patógenos mediante las histonas y elastasas como mieloperoxidasa que actúan como microbicidas. Sin embargo, las NETs también participan eliminando una respuesta inflamatoria excesiva eliminando citosinas y quemocinas sobre expresadas en una infección[40].

La NETosis tumoral es un proceso mediante el cual los neutrófilos sufren una muerte o suicidio celular y liberan redes o NETS extracelulares de ADN, histonas y proteínas granulares como elastasa neutrofílica y mieloperoxidasa para favorecer al cáncer. Otra proteasa de las NETs es la metalloproteinasa 9 de matriz, capaz de dañar al endotelio y generar angiogénesis, además de reactivar a células del tumor que permanecían quiescentes. La catepcina G y C liberadas en las NETs promueven también el daño de tejidos y la invación por células tumorales[41]. Estas verdaderas redes de material nuclear proporcionan una matriz procoagulante capaz de capturar plaquetas y eritrocitos, activar el sistema de contacto y estabilizar el trombo. Por otro lado, las NETs se adhieren al endotelio y crean una matriz que captura plaquetas y eritrocitos, favorecen la activación del sistema de contacto y estabilizan el coágulo de fibrina. En el cáncer, la formación de NETs ocurre en un contexto de inflamación estéril y contribuye al fenotipo protrombótico sistémico. Pueden ser liberadas de diferentes formas por las células tumorales, moléculas inflamatorias del cáncer como IL 8, GCSF, catepsina C y CXCL 8 *(Chemocina Ligand 8)* además de exosomas tumorales, plaquetas activadas con P-selectina e hipoxemia del microambiente tumoral. Así la presencia de ADN extracelular es capaz de activar en forma directa al factor XII y FT, aumentando la generación de trombina. Las histonas pueden inducir la adhesión y agregación plaquetaria, exposición a fosfatidil serina y liberación de FVW y P-selectina. Las elastasas de las NETs pueden activar el sistema de contacto, inhibir la liberación de TFPI y, por su efecto proteolítico, liberar factores de crecimiento y neoangiogénesis[39]. La NETosis puede modular la respuesta inmune antitumoral, ya que la exposición de neoantígenos y la interacción con células dendríticas puede influir en la vigilancia inmunitaria. También se la ha asociado con disfunción orgánica, especialmente con falla renal y cardíaca asociado a tumores y a la recurrencia o "despertar" de células malignas quiescentes[40]. Entre otros efectos del aprovechamiento de los neutrófilos del tumor se ha especulado también que las células malignas simplemente podrían "anclarse" a los neutrófilos circulantes y acompañarlos en el pasaje al interior de tejidos al final de su vida, favoreciendo la propagación de metástasis. Además, los neutrófilos pro-tumorales tienen un rol inmunosupresor al eliminar a linfocitos T e inhibir a receptores del linfocito T[38].

Por todo esto, en muchos casos, la NETosis contribuye a un microambiente protrombótico y proinflamatorio que favorece tanto la trombosis como la progresión tumoral. Este mecanismo ayuda a explicar por qué algunos pacientes oncológicos desarrollan trombosis a pesar de no tener factores clásicos de riesgo venoso marcados. De hecho, la presencia de leucocitosis lógicamente se correlaciona con mayor riesgo de trombosis al favorecer la netosis y una mayor respuesta inflamatoria. Por ejemplo, los tumores más trombogénicos se suelen asociar a leucocitosis como el melanoma, glioblastoma, cáncer de ovario, gástrico, colon y hepático. Esta relación la podemos ver reflejada en el escore de Khorana o en los síndromes mieloproliferativos donde la citorreducción reduce el riesgo de eventos de trombosis. La mutación JAK2 induce a los neutrófilos a formar NETs y esto aumenta 12 veces el riesgo coronario de estos pacientes y la aterogénesis[40].

Las NETs también facilitan metástasis al atrapar células tumorales en el lecho vascular, incrementar su adhesión y mejorar su supervivencia circulante. Por eso, varios autores consideran a las NETs un punto de convergencia entre inmunidad innata, trombosis y diseminación tumoral. La evidencia experimental sugiere que la inhibición de la NETosis o la degradación de NETs mediante DNasas puede reducir la formación de trombos en modelos de CAT, representando un posible blanco terapéutico[41].

3) ACTIVACION DE PLAQUETAS y "PLAQUETAS RECLUTADAS"

El rol las plaquetas es clave porque no solo participan en la hemostasia primaria, sino que también amplifican la coagulación, reclutan leucocitos, modulan la respuesta inflamatoria y colaboran en la estabilización del trombo. Ese papel es especialmente

importante porque transforma el coágulo en una estructura altamente organizada, resistente a la lisis y capaz de sostener la inflamación local[42].

Ya desde hace tiempo reconocemos que los pacientes con trombocitosis tienen peor pronóstico oncológico. De hecho, tener más de 450 mil plaquetas/mm^3 suma un punto en el escore de Khorana y ciertos tumores muy trombogénicos se asocian con mayor trombocitosis como el cáncer de colon, pulmón, gástrico, renal, de próstata, de endometrio y de ovario[18]. Además, la trombocitosis no solo se asocia con una mayor diseminación del tumor y presencia de metástasis a distancia, sino también se asocia a quimio-resistencia del cáncer por el efecto protector de las "plaquetas reclutadas". Se ha especulado que simplemente controlando este "traicionero" sistema de las plaquetas reclutadas o también llamadas plaquetas "educadas" por el tumor, podría resultar en una manera diferente de tratamiento contra el propio cáncer para reducir su progresión y disminuir la diseminación[43].

En el cáncer las plaquetas forman un microambiente protector alrededor de células tumorales circulantes formando un complejo de agregado plaquetario-tumor con liberación de factores desde los gránulos de las plaquetas que favorece y protege al cáncer. Por ello, la activación plaquetaria no solo incrementa el riesgo trombótico, sino que también tiene implicancias en la diseminación metastásica y en la resistencia biológica del microambiente tumoral[44]. Esta activación de las plaquetas puede inducirse por la presencia de ADP y trombina producidos por el propio tumor, por ejemplo, en el cáncer de páncreas, que activa receptores PAR 1 y 4 y $P2Y_{12}$. También por la podoplanina, citoquinas inflamatorias o mucinas glycosiladas tumorales capaces de activar P y L selectinas en plaquetas y leucocitos. Otra forma de activación de plaquetas por el tumor es al producir un daño vascular directo por crecimiento de la enfermedad maligna. Una vez activadas, las plaquetas expresan moléculas de adhesión, liberan ADP, tromboxano A2 y contenido granular, y favorecen el reclutamiento de leucocitos y la deposición de fibrina. Esta actividad facilita la generación de un entorno inflamatorio y pro adhesivo. La podoplanina es un mediador que ha ganado relevancia en los últimos años en la trombosis asociada a cáncer. Se trata de una proteína transmembrana producida por diferentes tejidos como células alveolares, endotelio linfático y macrófagos, pero también expresada por algunos tumores. Su interacción con el receptor Lectin like tipo C (CLEC-2) expresado en plaquetas y megacariocitos desencadena la activación plaquetaria, agregación y liberación de mediadores que refuerzan la coagulación[45]. Ciertos tumores como el carcinoma escamoso, seminoma, glioblastoma y osteosarcoma producen podoplanina y así favorecen la progresión del cáncer. En experimentos animales al inhibir al receptor CLEC-2 se reducen marcadamente las metástasis y la respuesta inflamatoria del cáncer de pulmón. Por otro lado, la misma respuesta inflamatoria libera podoplanina de diferentes tejidos por fibroblastos y macrófagos auto perpetuando el estímulo para activar a las plaquetas. Este eje molecular es particularmente interesante porque conecta la biología tumoral con la hemostasia primaria y la formación de agregados tumor-plaqueta que protegen a las células malignas en la circulación y tratamientos contra el receptor CLEC-2 podrían controlar la trombosis y mejorar la respuesta inflamatoria incluidas la caquexia y anemia relacionados con el cáncer[46].

Desde una perspectiva funcional, la activación plaquetaria favorece la formación de esta "coraza" alrededor de las células tumorales circulantes, reduciendo su reconocimiento por el sistema inmune y facilitando su adhesión vascular. Estas verdaderas "plaquetas reclutadas" actúan al servicio del tumor y no del paciente, que se ve sin herramientas para poder controlar al tumor. En la práctica, esto significa que la activación y agregación plaquetaria no solo aumentan el riesgo de trombosis venosa o arterial, sino que también contribuyen a la arquitectura molecular del trombo y a la progresión del cáncer[43]. Además, las plaquetas actúan protegiendo y ocultando al tumor del patrullaje inmune de los linfocitos NK y del daño por las fuerzas de cizallamiento vascular para la que no están preparadas las células del cáncer[44].

Muchos de los componentes de los gránulos α y densos liberados al activarse las plaquetas promueven adhesión al endotelio y favorecen extravasación y metástasis de las células malignas, así que funcionan como verdaderos amplificadores biológicos del proceso neoplásico actuando como mediadores del diálogo entre tumor, endotelio e inmunidad. Por el contrario, algunos tumores poco trombogénicos como el cáncer escamoso de boca se han asociado

a un déficit de gránulos α y densos de las plaquetas semejando un síndrome de pool de depósito[42].
Por lo tanto, el papel de las plaquetas en la trombosis asociada a cáncer es múltiple. Por un lado, se activan por mediadores tumorales y por productos de la coagulación; por otro, potencian la trombogenicidad y crecimiento del tumor junto con la neo vascularización mediante la liberación de tromboxano, ADP, quimiocinas, factores de crecimiento vascular como VEGF, BFGF, PDGF, EGF, liberación de heparinasas y formación de micropartículas procoagulantes portadoras de factor IV plaquetario y quimosinas como CXCL 7 y CXCL 12 responsables de neoangiogénesis y movilización de leucocitos. Las plaquetas también intervienen en la formación de NETs, lo que establece un puente entre hemostasia e inmunotrombosis y favorecen el reclutamiento de neutrófilos y monocitos por medio de moléculas de adhesión como la P-selectina y la integrina MAC1.
En algunos tumores, como en el cáncer de colon, las células malignas producen IL 6 que aumenta la respuesta inflamatoria y estimula la producción de trombopoyetina (TPO) por el hepatocito. Esto genera trombocitosis y aumento del volumen plaquetario medio, con un aumento en la trombogenicidad, favoreciendo la diseminación del cáncer[36]. De hecho, en diferentes estudios se ha demostrado que bajas dosis de aspirina pueden prevenir el cáncer de colon al controlar la excesiva agregación de las plaquetas[42].

4) NEOANGIOGENESIS Y ACTIVACIÓN DEL ENDOTELIO Y GLICOCÁLIX

El endotelio vascular es un sensor crítico del entorno tumoral. En condiciones fisiológicas presenta propiedades antitrombóticas, antiadhesivas y profibrinolíticas, pero el cáncer puede convertirlo en una superficie activada, disfuncional y procoagulante. Las citoquinas, la liberación de VEGF de origen tumoral, el estrés oxidativo, la invasión tumoral, la hipoxemia del microambiente tumoral y determinadas terapias contribuyen a pérdida del fenotipo protector endotelial y favorecen expresión de moléculas de adhesión, pérdida del glicocálix y exposición de estructuras subendoteliales procoagulantes, con activación de plaquetas y liberación de sustancias neoangiogénicas[44].
La injuria endotelial puede ser provocada por el propio tumor, por citocinas circulantes y por terapias antineoplásicas. Al perder su fenotipo protector, el endotelio facilita adhesión leucocitaria y plaquetaria, exposición de estructuras subendoteliales y generación local de trombina. Este cambio favorece tanto la iniciación del trombo como su propagación en el árbol venoso o arterial[15].
La alteración del glicocálix endotelial, aunque menos visible en la práctica clínica, tiene probablemente un papel importante. Su daño favorece exposición de moléculas de adhesión, interacción con leucocitos y plaquetas, y pérdida de barrera vascular. Esto facilita la extravasación de componentes procoagulantes y la adhesión celular, además de favorecer microtrombosis y eventos macrovasculares. La consecuencia es un endotelio que facilita la unión de plaquetas y leucocitos, la formación de trombo y la propagación de señales procoagulantes[4-6].
La disfunción endotelial también contribuye a estasis microvascular, formación de microtrombos y compromiso de la perfusión tisular, especialmente en enfermedad avanzada.

5) INHIBICIÓN DE LA FIBRINOLISIS, AUMENTO DEL PAI-1 Y CAMBIOS EN LAS PROPIEDADES DE LA MALLA DE FIBRINA

La trombosis en cáncer no depende solo de una mayor generación de fibrina; también obedece a una menor capacidad de destruir el coágulo y del hecho que la estructura más frágil de la red de fibrina genera un mayor riesgo de que tengamos una embolia pulmonar. En un estudio en 83 pacientes con cáncer de pulmón y quimioterapia con platino por tres meses la porosidad de la red de fibrina en la microscopía electrónica estaba aumentada y la resistencia a la fibrinólisis era menor en el largo plazo[47]. Otros factores que parecen influir en la calidad de la red de fibrina son la cantidad de micropartículas circulantes ligadas al factor tisular. Estas micro vesículas al disminuir durante el tratamiento oncológico permiten mejorar la calidad de la malla de fibrina.
Este desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis crea un estado en el que el trombo no solo se forma con facilidad, sino que además se degrada con dificultad. La consecuencia clínica es la mayor frecuencia de trombosis recurrente, trombos más extensos y mayor carga de enfermedad tromboembólica en pacientes oncológicos[44].
El inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), emerge como un mediador relevante porque reduce la conversión de plasminógeno en plasmina y

frena la fibrinólisis. La sobreexpresión de PAI-1 en algunos tumores favorece persistencia del trombo y dificulta su resolución[48].

Este fenómeno explica en parte por qué los pacientes con cáncer pueden presentar trombos más persistentes, recurrencia trombótica y una respuesta subóptima frente a mecanismos fisiológicos de lisis. La alteración del balance coagulación-fibrinólisis convierte al sistema hemostático en un estado de estabilización patológica del coágulo[48].

2) FACTORES PACIENTE DEPENDIENTES

El riesgo de CAT no depende exclusivamente de la biología tumoral, sino también de características propias del huésped. La edad, la inmovilidad, la hospitalización, la cirugía, las infecciones intercurrentes y comorbilidades cardiovasculares pueden intensificar el riesgo basal[49-51]. En pacientes con cáncer, estos factores actúan de forma sinérgica con la activación protrombótica propia de la neoplasia, lo que explica la heterogeneidad clínica del fenómeno.

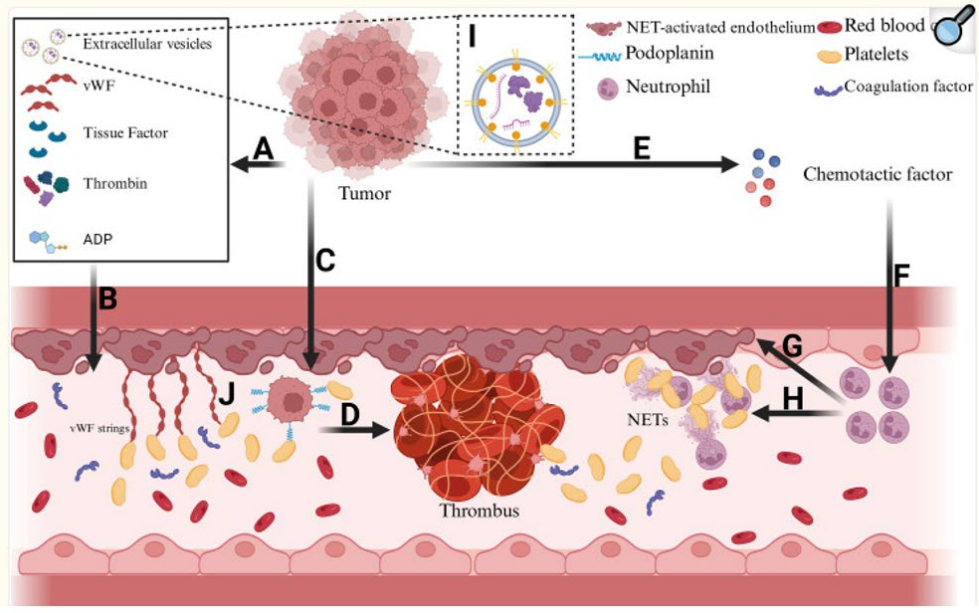
Entre los factores paciente dependientes se incluyen:

- Edad avanzada y fragilidad.
- Comorbilidades como obesidad, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar crónica e infecciones.
- Historia previa de TEV que aumenta 2 a 8 veces el riesgo de trombosis[49].
- Trombofilia hereditaria como factor V Leiden[8].
- Estado funcional deteriorado y períodos prolongados de inmovilización.
- Sexo del paciente
- Obesidad

La presencia de trombofilia hereditaria (por ejemplo, factor V Leiden, mutación de la protrombina, deficiencia de proteína C o S) puede aumentar el riesgo de CAT, aunque su peso relativo frente a los factores tumorales y terapéuticos sigue siendo objeto de debate[52].

El sexo del paciente muchas veces se asocia con diferente riesgo de trombosis. Los pacientes de sexo masculino tienen globalmente un mayor riesgo de trombosis en el cáncer, especialmente porque algunos de los tumores más trombogénicos predominan en varones como el cáncer de pulmón, gástrico y de esófago con una prevalencia de 10:1 con respecto al sexo femenino. Además, en los hombres el diagnóstico de cáncer suele ser más tardío y se asocia con ciertas mutaciones protrombóticas como KRAS y ALK que aumentan los niveles de factor tisular[28]. Por el contrario, en el sexo femenino, si bien la cantidad de trombosis total es menor, esta ocurre en una etapa más temprana y se relaciona con tratamientos hormonales o cirugía oncológica erradicativa en ciertos tumores trombogénicos como el cáncer de ovario. En las mujeres el cromosoma X parece tener un efecto moderador de las mutaciones pro trombóticas y también la tolerancia a las dosis máximas de terapias target es significativamente menor que en los hombres, con lo que consecuentemente el riesgo trombogénico

Figura 1. Mecanismos del tumor para generar trombosis (de Alshehri, Thromb Journal 2025)



de estos tratamientos también será menor[28].
En las neoplasias hematológicas, la coexistencia de trombocitopenia, alteraciones cualitativas de plaquetas y coagulopatía asociada a la enfermedad de base configura un escenario complejo, en el que el riesgo de trombosis y hemorragia coexisten[10].

3) FACTORES TRATAMIENTO DEPENDIENTES
El tratamiento antineoplásico modula profundamente el riesgo trombótico. La cirugía, la inmovilidad, los catéteres venosos centrales, la quimioterapia, las terapias antiangiogénicas, la hormonoterapia y algunas terapias dirigidas pueden incrementar la trombogenicidad por daño endotelial, cambios en la coagulación o activación plaquetaria.
Las terapias antineoplásicas pueden incrementar el riesgo de trombosis por mecanismos directos e indirectos. Quimioterápicos, terapias dirigidas, hormonoterapia, radioterapia, cirugía oncológica y factores estimulantes hematopoyéticos se han asociado con mayor riesgo trombótico en distintos contextos. En algunos casos, el fármaco produce lesión endotelial; en otros, aumenta la liberación de mediadores procoagulantes o modifica la interacción entre células tumorales y compartimentos circulantes[54].
Este aspecto es clínicamente crucial porque el evento trombótico puede aparecer durante el tratamiento, en el período perioperatorio o incluso como manifestación de progresión tumoral. Por ello, la trombosis asociada a cáncer debe entenderse como una complicación de la enfermedad y de su tratamiento, no como un problema aislado de coagulación[4].

a) Cirugía oncológica
La cirugía oncológica constituye uno de los factores tratamiento dependientes más importantes en la génesis de CAT y se lo reconoce como un factor que aumenta 2 a 3 veces el riesgo de trombosis, especialmente de trombosis venosa. Combina lesión vascular, inmovilización, respuesta inflamatoria y cambios hemodinámicos, especialmente en cirugías mayores abdominopélvicas, torácicas y ortopédicas. El riesgo de trombosis venosa aumenta de 20% a 40% en la cirugía oncológica mayor, independientemente de si se trata de una cirugía abierta o laparoscópica[50].
El período postoperatorio inmediato es de alto riesgo para TEV, y este riesgo puede mantenerse durante semanas o meses, dependiendo de la extensión de la cirugía, la recuperación funcional y la presencia de otros factores de riesgo[49].

b) Radioterapia, tratamiento hormonal y otros factores:
La radioterapia puede contribuir al daño endotelial y a la inflamación local, particularmente en campos amplios o con dosis altas. La terapia hormonal, como el uso de tamoxifeno en cáncer de mama, también se ha asociado con mayor riesgo de TEV.
Factores relacionados con el manejo hospitalario, como el uso de factores estimulantes de colonias (G CSF y GMCSF), transfusiones y uso de eritropoyetina aumentan el riesgo de trombosis. Un meta análisis de 52 trabajos muestra una incidencia de 4,2% de ETV con el uso de GM-CSF comparado con 1,2% en el grupo sin este agente[49].

c) Catéteres venosos centrales:
Es un factor de riesgo independiente que aumenta 8,5 veces el riesgo de trombosis en el cáncer. Las trombosis de catéter sintomáticas constituyen entre 5 y 15% de los eventos en tumores, pero si se usa para la detección una venografía o ecografía venosa hasta el 66% de los pacientes tienen una trombosis. En pacientes con leucemia aguda o sometidos a trasplante de médula ósea la trombosis asociada a un catéter es la principal causa de trombosis. Ciertos factores se asocian a mayor trombosis como la inserción del catéter del lado izquierdo, el acceso subclavio sobre el yugular, el uso de PICC versus catéteres implantables tipo portacaht o infección del catéter[51].

d) Quimioterapia:
Numerosos agentes quimioterápicos se han asociado con incremento del riesgo de CAT, ya sea por daño endotelial, modulación de citocinas inflamatorias o efectos sobre plaquetas y factores de coagulación.
Específicamente, fármacos como cisplatino, gemcitabina y algunos regímenes combinados han mostrado asociaciones fuertes con TEV. La quimioterapia puede además potenciar otros factores de riesgo, como la trombocitosis reactiva y la liberación de microvesículas. La L-asparaginasa también se ha asociado con trombosis venosa y TSVC, incluso en su forma pegilada con una frecuencia de hasta 16%. En el caso de trombosis asociada a catéteres la L-asparaginasa llega a tener hasta 40% de trombosis en imágenes. Se considera asociada a caída en los niveles de plasminógeno y de los inhibidores fisiológicos de la coagulación como antitrombina, proteína C y S[1-4].

e) Nuevos tratamientos en cáncer: Terapias dirigidas (Target), inmunoterapia, antiangiogénicos e inmunomoduladores:

Hoy hasta el 44% de los pacientes con cáncer son elegibles para el tratamiento con los nuevos tratamientos como por ejemplo inhibidores de check point[55]. Estas nuevas alternativas en la terapia oncológicas, más allá de la quimioterapia convencional, se han visto especialmente involucrados entre los factores protrombóticos del cáncer. Es fundamental reconocer que la incidencia de trombosis se ha duplicado con estas drogas nuevas hasta 12% por año comparado con 6% de la quimioterapia cito reductora clásica[55].

Entre los factores relacionados con esta mayor frecuencia de trombosis se explica porque provocan una mayor respuesta inflamatoria, liberación de citosinas, generan mayor respuesta inmune, activación de plaquetas y del endotelio, aumento de niveles de factor tisular, netosis y también mayor ateroesclerosis[56]. Pero fundamentalmente también se explica porque con estos nuevos tratamientos podemos controlar a la enfermedad oncológica por más tiempo y esto permite una sobrevida prolongada en un paciente con un tumor activo, lo que finalmente provoca mayor exposición al riesgo trombótico durante más tiempo. En un estudio danés reciente la incidencia de ETV en pacientes con cáncer durante 6 meses fue de 1% si no recibía ningún tratamiento, 3,5% con quimioterapia, 5,9% con inhibidores de proteinquinasa, 6% con los inhibidores de check point y 6;1% con inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR) o del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)[19].

Existen diferentes grupos de drogas definidas como terapias target, entre ellas los inhibidores de Check-Point como el pembrolizumab o nivolumab, que permiten al sistema inmune el control del cáncer, las Car T Cells (Chimeric Antigen Receptor T Cells) y los anticuerpos bioespecíficos de unión a las células T como Blinatunumab y Amivantamab, un inhibidor EGFR. Estas drogas han llegado a producir hasta 5 veces más trombosis, tanto en territorio venoso como arterial, especialmente en registros de vida real o en grandes cohortes de pacientes evaluadas en estudios post marketing[57]. Por ejemplo, el Amivantamab en un estudio de fase III provocaba 22% de ETV comparado con 5% del grupo control en pacientes con cáncer de pulmón[47]. Se ha especulado que la mayor incidencia de trombosis se relaciona por la activación del sistema inmune que genera, con hiperactivación de linfocitos T efectores, liberación de citoquinas proinflamatorias, activación del endotelio, aumento de la agregación plaquetaria y finalmente un estado protrombótico. Sin embargo, otros agentes de este grupo de medicamentos nuevos no se han asociado a mayor trombosis con lo que no podemos definirlo como un efecto de clase de la droga y su riesgo debe individualizarse según el tipo de tumor y los factores de riesgo adicionales del paciente[57].

Las drogas inmunomoduladoras (IMID) cuando se combinan con corticoides en el mieloma múltiple como talidomida, lenalidomida y en menor medida la pomalinomida, aumentan el riesgo trombótico hasta un 15%. Actúan por diferentes mecanismos al activar la agregación plaquetária, aumentar los niveles de factor tisular, factor VIII y factor VW y provocar hipofibrinolisis[58].

Los inhibidores de VEGFR, por ejemplo, el bevacizumab y otros medicamentos antiangiogénicos se han vinculado con mayor riesgo tanto de eventos venosos como arteriales al menos duplicando el riesgo de trombosis[1,3]. Estos fármacos alteran la función endotelial y la microvasculatura, generando un entorno propicio para la trombosis[1,3,54]. Sin embargo otros antiangiogénicos como el inhibidor de tirosin kinasa (ITK) sorafenib no parece aumentar el riesgo de trombosis. Pero la combinación de antiangiogénicos o de terapias target con quimioterapia tradicional puede potenciar el riesgo de CAT, lo que obliga a una evaluación cuidadosa del balance riesgo–beneficio y eventualmente del uso de tromboprofilaxis[1,3,54].

Como conclusión podemos decir que, en pacientes con un tumor activo y tratamiento crónico, incluso por años, con estas nuevas drogas oncológicas se mantiene y hasta aumenta el riesgo de trombosis mientras continúen con este tratamiento específico. A diferencia de la quimioterapia clásica donde el máximo riesgo de trombosis ocurre en los 6 primeros meses del esquema[57].

TROMBOSIS ARTERIAL EN CÁNCER

Aunque la trombosis venosa es la forma clásica de presentación, la trombosis arterial también forma parte del espectro de enfermedad trombótica asociada a cáncer. Los tumores sólidos duplican la incidencia de trombosis arterial en comparación con la población con los mismos factores de riesgo y edad[14]. La existencia de trombosis arterial refuerza

la idea de que el cáncer altera el sistema vascular de manera global. No se trata únicamente de una condición que predispone a eventos venosos, sino de una enfermedad capaz de desorganizar la hemostasia en ambos lechos vasculares.

La fisiopatología de la trombosis arterial aguda más reconocida es el fenómeno de ruptura de una placa ateroesclerótica en el síndrome coronario agudo, con exposición de sustancias procoagulantes del subendotelio. Sin embargo, en la trombosis del paciente con cáncer resalta más la lesión endotelial y la activación plaquetaria en un circuito de alto flujo. En la pared arterial, donde predominan altas fuerzas de cizallamiento, el factor VW tiene cambios conformacionales que activa sus propiedades adhesivas. En estos pacientes hay un aumento en la concentración de factor VW como producto del fenómeno inflamatorio y como resultado de su síntesis por el propio tumor o sus células reclutadas. También parecen estar implicados el impacto de ciertas terapias antineoplásicas como platinos, gemcitabina, taxanos, tratamientos hormonales e inhibidores de la tirosina quinasa. Estos tratamientos generan liberación de altas concentraciones de factor tisular o provocan apoptosis del endotelio, con exposición del sub endotelio y activación de plaquetas. El tamoxifeno parece aumentar el flujo de calcio en las plaquetas, induciendo una mayor agregación y también provoca la disminución de los niveles de antitrombina y proteínas C y S. Por el contrario, los inhibidores de la aromataza como anastrazol, al reducir los niveles de estrógenos en las mujeres también aumentan el riesgo cardiovascular por provocar una menospausia precoz. El Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que reduce el VEGF, tiene un efecto antiangiogénico pero se ha relacionado con una mayor incidencia de eventos arteriales al reducir la producción de óxido nítrico y la acumulación de plaquetas. El Sunitinib y el Sorafenib son inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR) y pueden activar una trombosis arterial. El ponatinib y nilotinib, inhibidores de la tirosina quinasa para tratamiento de la LMC pueden exponer a las plaquetas a un agonista de la glicoproteína IV y aumentan especialmente el riesgo de enfermedad arterial periférica al punto que se ha sugerido el monitoreo cada 6 meses del índice brazo/tobillo de presión arterial para identificar precozmente a portadores de enfermedad arterial periférica por estos ITK de segunda o tercera generación. Los inhibidores de check point como nivolumab o pembrolizumab, aumentan los eventos de trombosis arterial hasta un 5% en el primer año, triplicando su incidencia comparado con los pacientes que no los reciben, posiblemente relacionados a un aumento de la respuesta inflamatoria inmunomediada[15].

El resultado puede ser infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y especialmente isquemia arterial periférica en pacientes con neoplasia activa. Aproximadamente el 10% de los pacientes que tienen un ACV presentan simultáneamente alguna patología maligna. Incluso los eventos arteriales tienden a tener una mayor recurrencia en pacientes con cáncer, por ejemplo, la recurrencia de un ACV llega al 21% al mes y 37% a los 6 meses en pacientes con patología maligna[58]. Los tumores que más frecuentemente se asocian a trombosis arterial son el cáncer de pulmón (8,3%), estomago (6,5%) y páncreas (5,9%)[16].

BIOMARCADORES Y EVALUACIÓN DEL ESTADO PROTROMBÓTICO

La investigación básica en la fisiopatología de la trombosis y el cáncer ha intentado trasladar estos conceptos a biomarcadores clínicos utilizables como predictores de riesgo de eventos isquémicos. Las pruebas de coagulación convencionales (PT, aPTT) tienen utilidad limitada para detectar hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer, ya que están diseñadas para identificar defectos en la coagulación más que estados protrombóticos.

Se han estudiado el dímero D (DD), el factor tisular, PAI-1, P-selectina, recuento plaquetario, leucocitosis, neutrofilia y marcadores de activación endotelial. El dímero D se ha utilizado como marcador de activación de la coagulación y fibrinólisis, y niveles elevados se asocian con mayor riesgo de TEV y recurrencia; sin embargo, su especificidad es baja[59].

Sin embargo, la complejidad biológica de la fisiopatología de la trombosis en el paciente con cáncer ha impedido la adopción de un biomarcador único y universalmente predictivo. De hecho, los diferentes marcadores o escores de riesgo de trombosis en pacientes con cáncer (Khorana, Viena-CAT, CATSCORE, ONCOTEV y PROTECH, entre otros) que se han basado en el tipo de tumor, su extensión, tipo de quimioterapia, algunos biomarcadores como el DD y P-selectina o valores del hemograma no han

conseguido posicionarse como un método útil y validado para definir una conducta en todos los escenarios de patología tumoral. Incluso muchos de ellos no han sido evaluados frente a las nuevas terapias oncológicas con drogas target que son mucho más trombogénicas[49].

Por ello, los modelos actuales combinan variables clínicas y biológicas. La utilidad práctica de estos marcadores depende de su integración en contextos concretos como el tipo de tumor, etapa de enfermedad, tratamiento oncológico y antecedente trombótico del paciente. Lo heterogéneo de la fisiopatología con múltiples variables, explica por qué ningún marcador aislado alcanza suficiente rendimiento para reemplazar a la evaluación clínica global.

Se han propuesto diferentes biomarcadores emergentes, pero aún no validados para predecir trombosis o severidad del cáncer como[59]:

• Niveles de MPs procoagulantes: algunas microvesículas en tumores de colon son ricas en fosfatidilserina o en citoquinas y pueden actuar como marcador de la diseminación del tumor[42]. Sin embargo, han mostrado estudios discordantes y aún no han sido validadas y su metodología es muy difícil de estandarizar.

- Micro ARN: son cadenas simples de ARN compuestas por 21-23 nucleótidos capaces de regular la expresión de diferentes genes que pueden sintetizar factor tisular u otros factores de coagulación[60].
- Marcadores de generación de trombina.
- Parámetros viscoelásticos (tromboelastografía, tromboelastometría) para medir la resistencia a fibrinólisis del coágulo.
- Marcadores de NETs: como aumento de histona 3 citrulinado, mieloperoxidasa y GCSF, aunque aún se sigue investigando sin un marcador determinado puede validarse con certeza.
- Nivel de factor tisular circulante.
- P-selectina: como marcador de la activación de plaquetas se utiliza en el escore de riesgo Viena-CAT
- ADN circulante de origen tumoral (ct-DNA): Son fragmentos de ADN liberados a la sangre por células apoptóticas o necróticas del tumor
- Aumento de niveles de PAI-1 (¿marcador de mal pronóstico en cáncer de ovario y páncreas?).
- Dímero-D elevado: Utilizado en escore de Viena-CAT y CATSCORE.
- Aumento de podoplanina y del receptor CLEC-2 sobre expresados en tumores agresivos como cáncer de pulmón, glioblastoma y seminoma que se asocian con mayor trombosis.
- Marcadores genéticos (oncogenes): Los genes ALK y ROS-1 aumentan 3 a 5 veces el riesgo de ETV. Otros marcadores como STK11, KEAP1, TP53 crean un microambiente protrombótico ´por aumento de FT, estrés oxidativo e inflamación. El marcador JAK2 de los SMP aumenta P-selectina y degranulación de los cuerpos de Weibel-Palade y modifica la membrana de eritrocitos por fosforilación de laminina y activación de moléculas de adhesión[61].
- Marcadores indirectos de inflamación como aumento de proteína c reactiva (PCR), IL 6 y 8 TNF α o reactantes de fase aguda como niveles elevados de fibrinógeno, factor VIII o factor VW (muy inespecíficos).

Las guías recientes recomiendan integrar biomarcadores con scores clínicos de riesgo (por ejemplo, el modelo de Khorana y otros), en lugar de basar las decisiones exclusivamente en pruebas aisladas. Se ha sugerido que en el tratamiento con las nuevas terapias target valores elevados o un aumento de DD, fibrinógeno o PSC podrían relacionarse con mayor riesgo de trombosis o con una mejor respuesta al tratamiento oncológico, entre las semanas 4 y 8 del inicio del tratamiento, si no hay otra causa evidente de este aumento como infección o cirugía. En estos casos se podría plantear el uso de tromboprofilaxis primaria en pacientes con bajo riesgo de sangrado[58].

CONCLUSIONES

La trombosis asociada a cáncer surge de la interacción compleja entre la biología tumoral, el huésped y las intervenciones terapéuticas, y se manifiesta como un estado de hiper coagulabilidad multifactorial en el que convergen mecanismos de coagulación, inflamación e inmunidad innata y biología tumoral. En la práctica, un evento trombótico en un paciente oncológico no solo requiere anticoagulación, también obliga a reevaluar actividad tumoral, carga inflamatoria y contexto terapéutico[62].

Desde una visión de los especialistas en hemostasia, lo más importante es reconocer que la trombosis en cáncer no es un epifenómeno, sino parte constitutiva de la biología tumoral. Entenderla en profundidad permite interpretar mejor el riesgo de la

enfermedad, afinar la profilaxis y proyectar terapias que apunten no solo a evitar eventos trombóticos, sino a modificar el ecosistema tromboinflamatorio que sostiene al cáncer[63].

El aumento del factor tisular y ADP por el tumor, las micropartículas, secreción de podoplanina, las denominadas plaquetas reclutadas, la apropiación de neutrófilos y las NETs, junto con la disfunción endotelial y el deterioro de la fibrinólisis constituyen los principales nodos de una red tromboinflamatoria que explica el alto riesgo de tromboembolismo en estos pacientes. Esta relación explica por qué la trombosis puede ser tanto una complicación como un marcador de biología tumoral agresiva. Por eso la trombo-profilaxis parece ser una herramienta fundamental, no solo para prevenir una trombosis, también para controlar el crecimiento, la agresividad y la progresión de un tumor.

La comprensión detallada de la fisiopatología de la CAT permite identificar pacientes de alto riesgo trombótico, diseñar estrategias de tromboprofilaxis más precisas e incluso explorar nuevos blancos terapéuticos, como TF, micropartículas y NETs. La investigación futura deberá profundizar en la integración de biomarcadores, firmas moleculares tumorales y modelos clínicos para avanzar hacia una prevención y tratamiento verdaderamente personalizados de la trombosis en el cáncer. La identificación de rutas moleculares como la producción del factor tisular, NETs, podoplanina y PAI-1 abre el camino a terapias más específicas capaces de controlar la inflamación, hiperagregación plaquetária o hipofibrinolisis en diferentes tumores. Aunque muchos de estos tratamientos se encuentran en fase experimental, el marco conceptual actual sugiere que modular la inmunotrombosis podría tener efecto tanto antitrombótico como antitumoral.

Más allá de su relevancia clínica inmediata, la trombosis en cáncer debe entenderse como una expresión de enfermedad sistémica y como un componente de la interacción tumor-huésped. Esta visión permite interpretar mejor la recurrencia trombótica, la asociación con pronóstico desfavorable y la necesidad de estrategias preventivas y terapéuticas individualizadas.

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

Bibliografía

1. Tsantes AG, Petrou E, Tsante KA, Sokou R, Frantzeskaki F, Domouchtsidou A, Chaldoupis AE, Fortis SP, Piovani D, Nikolopoulos GK, Iacovidou N, Bonovas S, Samonis G, Tsantes AE. Cancer-Associated Thrombosis: Pathophysiology, Laboratory Assessment, and Current Guidelines. Cancers (Basel). 2024 May 30;16(11):2082.
2. Yamashita Y, Iba T. The pathogenesis of cancer associated thrombosis. Int J Hematol. 2024;119(5):495 504. doi:10.1007/s12185 024 03735 x.
3. Guan Z, Li X, Zhu X. Emerging Insights of Management of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. Clin Appl Thromb Hemost. 2026 Jan-Dec;32:10760296261454788.
4. Farge D, et al. Venous Thromboembolism and Cancer: A Comprehensive Review from Pathophysiology to Novel Treatment. Cancers (Basel). 2022;14(5):1128. doi:10.3390/cancers14051128
5. Schmaier AA, Ambesh P, Campia U. Venous Thromboembolism and Cancer. Curr Cardiol Rep. 2018 Aug 20;20(10):89. doi: 10.1007/s11886-018-1034-3. PMID: 30128839.
6. Falanga A, Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. J Thromb Haemost. 2023 Jun;21(6):1397-1408.
7. Wan T, Song J, Zhu D. Cancer-associated venous thromboembolism: a comprehensive review. Thromb J. 2025;23:35.
8. Girardi L, Wang TF, Ageno W, Carrier M. Updates in the Incidence, Pathogenesis, and Management of Cancer and Venous Thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(6):824-831.
9. Alshehri FS, Alloghbi A, Alshalani A, Sabah HA, Whyte CS. Cancer-Associated Thrombosis (CAT); mechanisms and treatment options. Thromb J. 2025 Nov 24;23(1):116.
10. Takase T, et al. Cancer associated thrombosis in hematologic malignancies. Int J Hematol. 2024;119(5):516 525. doi:10.1007/s12185 023 03690 z.
11. Elyamany G, et al. Cancer Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. Clin Med Insights Oncol. 2014;8:129 137
12. Xu DG, Tan J. Interplay of genetic and clinical factors in

cancer-associated thrombosis: Deciphering the prothrombotic landscape of colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2025 Apr 14;31(14):103901.

13. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263.
14. Hansda S, Das H. Insights into Cancer-Associated Thrombosis Leading Towards Ischemic Stroke. Biology (Basel). 2025 Jan 10;14(1):50.
15. Lalechou K, Pantazi D. Cancer-Associated Arterial Thrombosis: Mechanisms and Risk Factors. Oncol Res. 2026 Apr 22;34(5):5.
16. Xu Y, Carrier M, Kimpton M. Arterial Thrombosis in Patients with Cancer. Cancers (Basel). 2024 Jun 17;16(12):2238.
17. Lam BD, Ryu J, Jafari O, Kim RB, Ma S, Ranjan M, Jiang JY, Li A. Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism Across the United States. Am J Hematol. 2026 May;101(5):1005-1018.
18. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, Ay C, Büller HR, Sørensen HT. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. Blood. 2021 Apr 8;137(14):1959-1969.
19. Khorana AA. Epidemiology of cancer related venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol. 2009;22(1):9 23.
20. Harry J, Bucciol R, Finnigan D, Hashem H, Araki A, Othman M. The incidence of venous thromboembolism by type of solid cancer worldwide: A systematic review. Cancer Epidemiol. 2025;95:102764.
21. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. Thromb Haemost. 2017 Jan 5;117(1):57-65.
22. Reeves BN, Beckman JD. Novel Pathophysiological Mechanisms of Thrombosis in Myeloproliferative Neoplasms. Curr Hematol Malig Rep. 2021 Jun;16(3):304-313.
23. Canonico ME, Santoro C, Avvedimento M, Giugliano G, Mandoli GE, Prastaro M, Franzone A, Piccolo R, Ilardi F, Cameli M, Esposito G. Venous Thromboembolism and Cancer: A Comprehensive Review from Pathophysiology to Novel Treatment. Biomolecules. 2022 Feb 4;12(2):259.
24. Khorana AA, et al. Venous Thromboembolism and Cancer. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2018;20(10):89.
25. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. Thromb Haemost. 2017 Jan 26;117(2):219-230.
26. Lee AY, Peterson EA. Venous Thromboembolism in the Cancer Population. Adv Exp Med Biol. 2011;702:81 90
27. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. Eur Respir Rev. 2019;28(151):180119.
28. Giachi A, Santagata D, Truma A, Artoni A, Bucciarelli P, Valenti L, Ay C, Gualtierotti R. Sex Differences in Cancer-Associated Thrombosis. Int J Mol Sci. 2026 Mar 9;27(5):2515.
29. Hisada Y, Mackman N. Tissue Factor and Cancer: Regulation, Tumor Growth, and Metastasis. Semin Thromb Hemost. 2019;45(4):385-395.
30. Hamza MS, Mousa SA. Cancer-Associated Thrombosis: Risk Factors, Molecular Mechanisms, Future Management. Clin Appl Thromb Hemost. 2020;26:1076029620954282.
31. Zwicker JI, et al. Predictive value of tissue factor bearing microparticles in cancer associated thrombosis. Thromb Res. 2010;125(Suppl 2):S89 91.
32. Date K, et al. Tissue factor bearing microparticles and inflammation: a potential mechanism for the development of venous thromboembolism in cancer. .sciencedirect
33. Thomas GM, et al. Tissue factor expressed by circulating cancer cell derived microparticles promotes thrombosis. Blood. 2015;126(10):1230 1239. doi:10.1182/blood 2015 03 635697.
34. Morel O, Toti F, Hugel B, et al. Procoagulant microparticles: disrupting the vascular homeostasis equation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(12):2594-2604
35. Ünlü B, Versteeg HH. Effects of tumor-expressed coagulation factors on cancer progression and venous thrombosis: is there a key factor. Thromb Res. 2014;133(Suppl 2):S76-S84.
36. Wang X, Zhang X, Zhang C, Qi L, Liu J. Plasma von Willebrand factor levels in patients with cancer: A meta-analysis. Oncol Lett. 2024;28(2):399.
37. Langiu M, Palacios-Acedo AL, Crescence L, Mege D, Dubois C, Panicot-Dubois L. Neutrophils, Cancer and Thrombosis: The New Bermuda Triangle in Cancer Research. Int J Mol Sci. 2022 Jan 23;23(3):1257.
38. Schattnet M, Nets, un nuevo factor de riesgo trombótico en cáncer. Hematología 2018,22:135-139.
39. Adrover JM, McDowell SAC, He XY, Quail DF, Egeblad M. NETworking with cancer: The bidirectional interplay between cancer and neutrophil extracellular traps. Cancer Cell. 2023 Mar 13;41(3):505-526.

40. Herre M, Cedervall J, Mackman N, Olsson AK. Neutrophil extracellular traps in the pathology of cancer and other inflammatory diseases. Physiol Rev. 2023 Jan 1;103(1):277-312.

41. Masucci MT, Minopoli M, Del Vecchio S, Carriero MV. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Tumor Progression and Metastasis. Front Immunol. 2020;11:1749.

42. Palacios-Acedo AL, Langiu M, Crescence L, Mège D, Dubois C, Panicot-Dubois L. Platelet and Cancer-Cell Interactions Modulate Cancer-Associated Thrombosis Risk in Different Cancer Types. Cancers (Basel). 2022 Jan 30;14(3):730.

43. Ghosh LD, Jain A. The prospects of microphysiological systems in modeling platelet pathophysiology in cancer. Platelets. 2023 Dec;34(1):2247489.

44. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Oct;118:79-83.

45. Mir Seyed Nazari P, Riedl J, Pabinger I, Ay C. The role of podoplanin in cancer-associated thrombosis. Thromb Res. 2018;164(Suppl 1):S34-S39.

46. Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019 Dec 6;2019(1):175-181.

47. Sato M. Chemotherapy induced changes to fibrin clots properties in lung cancer: is it favorable? J Thorac Dis. 2019 May;11(Suppl 9):S1126-S1128.

48. Smeda M, Maleki EH, Jasztal A. A possible role of plasmin-dependent activation of TGF-β in cancer-associated thrombosis: Implications for therapy. Cancer Metastasis Rev. 2024 Nov 22;44(1):2.

49. Khorana AA, et al. Risk prediction models for cancer associated thrombosis and the Khorana score. (Revisión incluida en trabajos sobre VTE y cáncer).

50. Björklund J, Rautiola J, Zelic R, et al. Risk of Venous Thromboembolic Events After Surgery for Cancer. JAMA Netw Open. 2024;7(2):e2354352.

51. López-Rubio M, Lago-Rodríguez MO, Ordieres-Ortega L, et al. A Comprehensive Review of Catheter-Related Thrombosis. J Clin Med. 2024;13(24):7818.

52. Pelegrín-Mateo FJ, Zambrano CB, Vázquez EB, Escobar IG, Martín AM. Cancer genetic profile and risk of thrombosis. Eur J Intern Med. 2025 Jun;136:19-26.

53. Pantazi D, Alivertis D, Tselepis AD. Underlying Mechanisms of Thrombosis Associated with Cancer and Anticancer Therapies. Curr Treat Options in Oncol. 2024;25(7):897-913.

54. Verso M, Moik F, Graziani M, Cohen AT. Targeted anti-cancer agents and risk of venous thromboembolism. Haematologica. 2024 Dec 1;109(12):3868-3878.

55. Ilari A, Abbate MI, Verso M, Graziani M, Cafaro P, Sala L, Colonese F, Cortinovis DL, Canova S. Cancer-Associated Thrombosis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Int J Mol Sci. 2026 Feb 15;27(4):1874.

56. Connors JM, Sussman TA, Dryg ID, et al. Risks for Venous Thromboembolism with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Blood. 2023;142(Supplement 1):2640.

57. Wang TF, Carrier M. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Thrombosis: Incidence, Risk Factors and Management. Curr Oncol. 2023 Mar 4;30(3):3032-3046.

58. Moik F, Riedl JM, Englisch C, Ay C. Update on Thrombosis Risk in Patients with Cancer: Focus on Novel Anticancer Immunotherapies. Hamostaseologie. 2024 Feb;44(1):40-48.

59. Tsantes AG, et al. Biomarkers and laboratory assessment of hypercoagulability in cancer. Cancers (Basel). 2024;16(11):2082.

60. Anijs RJS, Nguyen YN, Cannegieter SC, Versteeg HH, Buijs JT. MicroRNAs as prognostic biomarkers for (cancer-associated) venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2023 Jan;21(1):7-17.

61. Garnier D, Magnus N, D'Asti E, et al. Genetic pathways linking hemostasis and cancer. Thromb Res. 2012;129(Suppl 1):S22-S29.

62. Cohen O, Caiano LM, Levy-Mendelovich S. Cancer-associated splanchnic vein thrombosis: Clinical implications and management considerations. Thromb Res. 2024 Feb;234:75-85.

63. Goldberg I, Spectre G, Raanani P, Cate HT, Leader A. Clinical Challenges in Treating Cancer-Associated Thrombosis: A Clinically Oriented Review. Acta Haematol. 2025;14

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

Thromboprophylaxis in children with cancer

Leslie Raffini.

MD MSCE.
Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA USA

Raffini@chop.edu

EDUCACIONAL ISTH SESIÓN II. TROMBOSIS Y CÁNCER

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 295-303, 2026

Keywords: Pediatric thrombosis, cancer, thromboprophylaxis.

Venous thromboembolism (VTE) has become an increasingly recognized problem in pediatric hospitals. Most children that develop thrombosis do so in the hospital setting and often have numerous risk factors for thrombosis. The most prevalent risk factor for thrombosis is the presence of a central venous catheter[1]. There are numerous underlying medical conditions that are also associated with a higher risk of VTE in children, including critical illness, congenital heart disease, inflammatory conditions, nephrotic syndrome, infection and cancer.

While thromboprophylaxis with anticoagulation has been proven to be of benefit in numerous clinical settings for adult patients, including cancer, high-quality data to inform recommendations for pediatric thromboprophylaxis has been challenging, largely because the incidence of VTE remains lower in children compared to adults. Children with cancer have long been recognized to have a higher risk of thrombosis, raising the important question of whether there are specific pediatric patients with cancer in whom thromboprophylaxis may be both effective and safe.

The best estimates of the overall incidence of clinically significant VTE among all childhood cancer comes from a large population-based study. In this study of 7471 Canadian children < 15 years of age from 2001-2016, the cumulative incidence of VTE at five years was 3.8%[2,3]. This is likely an underestimate since older adolescents were excluded. This suggests that the incidence of VTE in children with cancer is ~800 times higher than that observed in older studies where the populated based annual incidence of VTE was estimated at 0.7-1.4 per 100,000 children[1,4]. Interestingly, an VTE incidence of 3.8% in children with cancer is not significantly different from the 12 month incidence of VTE in adults with all cancer subtypes, reported at 3.1-4.5%, although there is significant variation based on type of cancer, ranging from 1-12%[5,6].

In the Canadian population-based cancer study, the highest incidence of VTE was observed in children with leukemia (all types) (5.6%), followed by lymphoma (4.4%), extracranial solid tumors, (3.7%) and brain tumors (1.0%)[2]. Over half (54%) of the thrombotic events in this study were related to central venous catheters[2].

There are many factors that contribute to the increased risk of thrombosis in children with cancer. These include the prothrombotic contribution of the cancer itself, venous stasis caused by an obstructive mass or solid tumor, treatment related factors such

as central venous catheter or asparaginase, and patient specific factors including age, thrombophilia or obesity.

Thrombosis in acute lymphoblastic leukemia or lymphoma

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) has long been recognized as the pediatric cancer most frequently associated with thrombosis, with reported rates of symptomatic thrombosis varying from 3-14%, and asymptomatic thrombosis (detected via screening imaging during clinical trials) as high as 36%. Pooled meta-analyses have estimated an overall rate of symptomatic VTE of ~5%, though these studies are > 20 years old, and more contemporary large studies suggest a higher incidence of ~8%[7,8].

While the most common location for VTE is in the upper extremities or right atrium (related to the placement of the venous catheter), children with ALL also have a unique predisposition for cerebral sinovenous thrombosis (CSVT)[9,10]. The highest risk period is during induction, which is largely related to the prothrombotic effects of asparaginase, which causes reduction in several plasma anticoagulant proteins, but especially antithrombin. However, asparaginase regimens vary tremendously with respect to drug and dosing regimen among international ALL protocols, and how these differences affect the incidence and timing of thrombosis has not been carefully investigated[11]. In addition to the prothrombotic effects of asparaginase, the combination of asparaginase and steroid, further increases the pro-thrombotic effect, beyond what is observed for either drug alone.

Many studies have evaluated additional factors associated with thrombosis in children with ALL, and contributors, which have not been consistent across reports, include age > 10 years, central venous catheter, type of asparaginase, prednisone vs dexamethasone, T-cell phenotype, non-0 blood group, inherited thrombophilia, mediastinal mass, high-risk ALL, and obesity[12-17].

Consequences of developing VTE during cancer treatment are the same as in other children with VTE, and include the risk of pulmonary embolism, recurrence, post-thrombotic syndrome, VTE related mortality and bleeding. However, of critical importance, and consistent with adult studies, is that observation that thrombosis is associated with worse survival in children with ALL, particularly in patients with high-risk ALL[18]. This may be due to the fact the thrombosis diagnosis delayed or prevented the administration of chemotherapy, especially asparaginase. This observation alone heightens the importance of effective and safe thromboprophylaxis strategies, particularly in ALL which encompasses over 25% of all childhood cancer[19].

Clinical studies of thromboprophylaxis in pediatric ALL

Despite that fact that there have been numerous studies to evaluate thromboprophylaxis in children with ALL over the last 25 years, there is no consensus regarding the optimal approach, and management is highly variable. The landmark thromboprophylaxis studies are listed in Table 2, and include 2 studies with historical controls, and 4 randomized clinical trials (RCTs). The Prophylactic Antithrombin replacement in kids with ALL treated with L-asparaginase (PARKAA) study was the one of the earliest randomized clinical trials in the field of pediatric thrombosis[20].This phase II study was designed to determine the rate of VTE in children with ALL using advanced imaging techniques, and also to gather preliminary data on the safety and efficacy of antithrombin (AT) concentrate during induction[20]. Patients were randomized (1:2) to receive AT once weekly for 4 weeks or standard of care (SOC), which was no AT replacement. The primary outcome was the rate of thrombosis, assessed using a combination of bilateral venography, ultrasound, and MRI[21]. A notable finding from this trial was the very high rate (36%) of thrombosis detected using this combination of imaging studies. Most of these thrombotic events were clinically unsuspected; the rate of symptomatic thrombosis in the trial was 5%. The prevalence of thrombosis in the AT treated arm was 28% (95% CI 12-49) compared to 37% (95% CI 24-29) in the SOC arm, which was not statistically significant[21].

The relevance of clinically unsuspected (previously called asymptomatic) VTE is not fully understood. Clinically unsuspected VTE are a frequent finding in studies that employ screening ultrasound, with a pooled frequency of 19% across 46 studies including 5,894 children[22]. The vast majority are related to CVCs. Although there is some evidence suggesting that the rate of extension or embolization is very

low, this comes from a prospective study of mainly children with cardiac surgery who had central lines in place for only a few days[23]. Others have argued that asymptomatic VTE can lead to symptomatic VTE, embolization, recurrent VTE, loss of venous access, and post-thrombotic syndrome. Current VTE treatment guidelines reflect this uncertainty. The 2024 ASH Pediatric VTE Treatment Guidelines suggest either anticoagulation or no anticoagulation for clinically unsuspected VTE. While it seems likely that most clinically unsuspected VTE are relatively benign, some are not and may result in serious consequences. Better strategies to discriminate between these outcomes are needed.

Although several groups published non-randomized studies suggesting reduced rates of thrombosis in children with ALL who received once daily enoxaparin during induction, both with and without the use of AT replacement, there remained significant uncertainty in the safety and efficacy of this approach[12,24,25].

In 2019, the THROMBOTECT trial was published[26]. This large, multicenter RCT enrolled 949 children with ALL and was a massive accomplishment within the field of pediatric thrombosis, given the history of failed trials and challenges in other pediatric thrombosis studies. THROMBOTECT enrolled children in Germany and Switzerland who were being treated on one of two consecutive leukemia trials, ALL-BFM 2000 and AIEOP-BFM 2009[26]. Patients were randomly assigned to one of 3 groups: Group 1) low molecular weight heparin (LMWH) once daily during induction (day 33). Dosing was adjusted to keep the peak anti-Xa peak <0.4 u/m); Group 2) AT replacement, to keep AT level > 80%, or Group 3) The control arm, which included low dose (2 u/kg/hr) unfractionated heparin (UFH) during CVC use only[26].

The primary outcome, clinically significant thrombosis, was observed in 4.4% (42/949) of the study population[26]. Nearly half 20/42 occurred in the upper extremity, 7/42 (17%) in lower extremity and 13/42 (30%) in cerebral sinus veins. Most, 33/42 (78%), of the events occurred between day 9-36, with another 9 (23%) occurring later, between day 37 and 52. The incidence of thrombosis was highest in the control (UFH) arm 25/312 (8%) compared to both the enoxaparin 11/317 (3.5%) arm and the AT arm (6/320 1.9%), p< 0.001). There were 8 major bleeding events, though there was no difference between groups. Perhaps unexpectedly, the 5-year event free survival in the AT replacement group (80.9 +2.2%) was lower compared to those assigned to enoxaparin (86.2+2.0%) or UFH (85.0+2.0%) p=0.06[26]. This appeared due to a higher number of late relapses in the AT groups, though this difference was no longer observed in the as-treated group comparison[26].

Notably, over 1/3 of eligible patients refused to participate in the study, at least in part due to the need for painful injections[26]. Of the 317 children randomized to receive enoxaparin, 105 (33%) refused antithrombotic treatment[26]. So, while this was the first large randomized trial to demonstrate a benefit of anticoagulation to prevent thrombosis in children with ALL, the acceptability of the intervention itself remained a significant barrier, and there was not rapid adoption of LMWH routine thromboprophylaxis. This was confirmed in a 2022 survey of 29 Nordic and Baltic centers (12 adult, 17 pediatric) on thromboprophylaxis practices, where most adult centers reported routine use of LMWH thromboprophylaxis, while none of the pediatric centers did[27].

Given the positive findings in the THROMBOTECT trial, many pediatric cancer providers were optimistically awaiting the results of PREVAPIX-ALL study. This was a randomized international clinical trial comparing prophylactic twice daily dosing of apixaban to no anticoagulation for prevention of VTE in children with ALL or lymphoblastic lymphoma that opened to enrollment in 2015[28]. In the trial, apixaban was used only during induction, and the primary outcome was VTE. Patients had a screening ultrasound and echocardiogram at the end of induction to detect asymptomatic VTE. The results of the trial, which enrolled 512 children with ALL or lymphoma, were published in 2024, and did not identify a statistically significant reduction in thrombosis in patients treated with apixaban[28]. The incidence of thrombosis in the apixaban arm was 12% (31/256) compared to 18% (45/256) in the standard of care arm, p=0.08. Only 10 of the 76 VTE were symptomatic; one of which was CSVT[28]. The rates of major and clinically relevant non-major bleeding were infrequent, although there was a higher incidence of CRNM bleeding (particularly epistaxis) in children treated with apixaban[28].

Potential explanations for the lack of efficacy include

the relatively short study duration, or a selected lower VTE risk patient population, perhaps related to exclusion criteria that included hyperleukocytosis, < 2 years of age and CNS disease. Given delays in study enrollment, holds for lumbar punctures or thrombocytopenia, the average exposure to apixaban was only 21 days. Also, apixaban was generally started several days after CVC placement, which may have limited its effectiveness. The rate of clinically significant VTE was only 2% by the end of induction, which was lower than anticipated based on prior studies.

Notably, an additional 5 patients developed symptomatic thrombosis after the intended treatment period (day 29 + 5) but before the last study visit (3 in the SOC arm and 2 in the apixaban arm), raising the question of whether a longer treatment duration may have been of benefit. Similar, but not as significant as observed in the THROMBOTECT trial, many patients (22%) randomized to apixaban did not complete the treatment period[28]. Secondary analyses of the PREVAPIX-ALL study did not identify any differences in VTE rates and response to apixaban based on age, or high-risk versus standard risk leukemia[28]. However, in a pre-planned subgroup analysis of children with obesity, there was a reduction in VTE in the children treated with apixaban 1/42 (2.8%) compared to SOC 10/40 (25%), with no difference in bleeding between the two groups. In this subgroup analysis, 10/11 VTE were clinically unsuspected and detected by screening; there was one CSVT in the SOC arm.

Table 1. Prothrombotic contributors in acute lymphoblastic lymphoma

Disease-related • Leukemia (circulating lymphoblasts) • T-cell phenotype • Mediastinal mass • High-risk ALL
Treatment related • Asparaginase • Corticosteroids • Central Venous Catheters
Patient-specific Age > 10 years Obesity Inherited thrombophilia

What do current guidelines recommend for thromboprophylaxis in cancer patients?

Guidelines for thromboprophylaxis for adult cancer patients generally include the following: 1). Pharmacologic thromboprophylaxis with LMWH (not DOACs) for hospitalized adults with active cancer and reduced mobility, unless contraindicated by severe thrombocytopenia or bleeding. 2). Post-operative thromboprophylaxis in surgical oncology patients, including extended prophylaxis for up to 4 weeks after high-risk abdominal or pelvic cancer surgery; DOACs are included as an option for specific populations. 3). Outpatient thromboprophylaxis (using LMWH or DOAC) in ambulatory cancer patients who meet high-risk criteria using the Khorana Predictive Model, which was developed for solid tumors and some lymphomas in ambulatory patients starting chemotherapy. The Khorana score uses five variables: cancer site (very high risk: stomach, pancreas vs. high risk: lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular), platelet count, hemoglobin, white blood cell count, and body mass index. Notably, patients with acute leukemia are excluded from the Khorana score stratification[29]. A more recent predictive model, the EHR-CAT, included additional co-variates and had higher discrimination in a national validation cohort, but has yet to be incorporated into guidelines[30]. The ITAC guidelines do not recommend thromboprophylaxis for routine prophylaxis of catheter related thrombosis in adults, and do recommend implanted ports over peripherally inserted central catheters (PICCs)[29]. The recommendation to avoid PICCs is supported by large multicenter, prospective cohort study of 1967 children (41% with cancer) with central venous catheters where patients with PICCs had a significantly higher incidence of catheter-related VTE than children with centrally inserted central catheters (HR 8·5, 95% CI 3·1–23·0; p<0·001)[31].

In 2022 the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) published updated guidance for the treatment and prophylaxis of VTE in patients with cancer, using the rigorous GRADE methodology[29]. Although this guidance was primarily focused on adults, for the first time they addressed pediatric cancer. Based on the results from the THROMBOTECT trial, and a meta-analysis of primary pharmacological thromboprophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia (n=1318), the ITAC

Table 2. Demographics and Clinical Features of Patients with CAPS by age group[8]

Study characteristics	N	Population	Intervention	Comparison	Duration	Thrombosis Assessment	Outcome: intervention vs comparison
Elhasid et al[25] 2001 HCT Iran	41	ALL (BFM protocol)	Enoxaparin 0.5-1.3 mg/kg/day induction	No anticoagulation	1st dose of Asp until one week after last dose	Imaging based on symptoms	Thrombosis: 0% vs 4% Bleeding: 0% vs N/A
PAARKA 2001[20] Phase II RCT North America	85	ALL	AT replacement during induction	No AT replacement	Once weekly x 4 weeks	Venogram, ultrasound and echocardiogram	Thrombosis: 28% vs 37%
Ruud et al[37] 2006 RCT Norway	62	All cancer (45% ALL)	Low dose VKA (INR 1.3-1.9)	No anticoagulation	6 months	Screening ultrasound at 1, 3, 6 m	28% vs 24%, p=0.76
Meister et al[24] 2008 HCT Austria	112	ALL (BFM)	Enoxaparin 1 mg/kg/day with AT replacement during induction and reinduction	AT replacement (for AT <50%)	1st dose of Asp until 2 weeks after last dose	Imaging based on symptoms	Thrombosis; 0% vs 12.7%, p < 0.05 Major bleeding: 0% vs 0%
THROMBOTECT[26] 2019 RCT Switzerland, Germany	949	ALL (BFM)	Three groups: AT replacement (n=320) vs enoxaparin 1 mg/kg/day (n=317) vs low dose uFH control (n=312)		During induction therapy (day 8-33)	Imaging based on symptoms	Thrombosis enoxaparin 3.5% vs AT 1.9% vs uFH control 8%, p=0.001 Major bleeding: no difference
PREVAPIX(28) 2024 RCT multinational	512	ALL/LL	Prophylactic dosing apixaban (weight adjusted)	No anticoagulation	During induction (day 4-28)	Screening ultrasound at end of induction	Thrombosis: 12% vs 18%, p= 0.080 Bleeding:5% vs 2%, p=0.55 *Obesity subgroup analysis n=82*[34] Thrombosis 2.4% vs 25%, p=0.007, bleeding N.S.

HCT: historical control trial, RCT: randomized clinical trial, ALL: Acute lymphoblastic leukemia, Asp: Asparaginase. AT: Antithrombin, VKA: vitamin k antagonist, INR: International normalized ratio, RAM: risk assessment model, LL: lymphoblastic lymphoma, N.S.: non-significant

guidelines recommend LMWH for thromboprophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia undergoing induction chemotherapy (grade 2A).[26,29,32]Notably this recommendation was made prior to the PREVAPIX-ALL trial.

In 2026, the American Society of Hematology (ASH) and International Society of Thrombosis and Hemostasis published the guidelines for thromboprophylaxis in pediatric patients[33]. There were three recommendations addressing children with cancer:

1. *In children with ALL/lymphoblastic lymphoma, the panel suggested either anticoagulant prophylaxis OR no anticoagulant prophylaxis,* based on an individual risk assessment for risk of thrombosis and patients' preferences. There were 2 RCTs (THROMBOTECT and PREVAPIX-ALL) and 3 non-randomized comparative studies included in the analysis[33]. The sub-analysis of the obese patients in the PREVAPIX-ALL study had not been published when the guidelines were developed

and was not included[34]. When the data from the two RCTs were combined, the rate of all VTE at 1-2 months in children receiving anticoagulation was 9.4% (57/604) compared to 14.3% (86/610) in those who did not receive prophylaxis. The risk reduction was 0.73 (95% CI 0.44-1.44)[33]. There was no difference in major bleeding, but the risk of clinically relevant non-major bleeding was higher in those treated with anticoagulation, driven mainly by the PREVAPIX-ALL study. The panel noted that the evidence suggested a benefit of thromboprophylaxis during induction, but this was not observed across all subgroups, and that subgroups that may benefit include older age (> 10 years), obesity, T-cell immunophenotype, inherited thrombophilia, and high-risk ALL[33].

2. *The panel also suggested no antithrombin supplementation rather than antithrombin supplementation in patients with ALL receiving asparaginase,* noting that although the evidence may suggest a clinically significant benefit, the reduction in EFS in the THROMBOTECT AT arm was concerning[33].
3. *In patients with solid tumors, including Hodgkins lymphoma, the panel suggested no anticoagulant prophylaxis rather than anticoagulant prophylaxis*, but recognized that there may be certain subgroups who could benefit[33].

The third and most recent society guidance statement that addressed thromboprophylaxis is the 2026 ASH guidelines for management of ALL in adolescents and young adults[35]. Like the ASH/ISTH guidance above, this panel also concluded that the evidence was insufficient to issue a recommendation for or against LMWH or DOACs, or for or against routine AT replacement. The panel noted the importance of risk models to identify those most likely to benefit.

Interestingly, thromboprophylaxis in adults with ALL receiving asparaginase also remains an area of clinical uncertainty without consensus on the best strategy. The incidence of VTE in adults with ALL in also notably elevated during induction, yet guideline recommendations are limited by the absence of adequately powered RCTs.

Discussion

Despite that fact that children with cancer are at increased risk of developing thrombosis, particularly those with ALL/LL receiving asparaginase containing regimens, and this may result in reduced survival, high-quality evidence to guide clinically relevant recommendations is lacking. Although the THROMBOTECT trial demonstrated a benefit of LMWH, and the ITAC group has recommended this for pediatric patients with ALL, the combined data that includes more recent trials including other anticoagulants was less convincing. One possibility is that LMWH may be of benefit, while apixaban may not. The ASH/ISTH and ASH guideline panels did not evaluate at specific drug comparisons. However, adult studies have repeatedly found that DOACs are at least as effective and possibly superior for preventing recurrent VTE in cancer associated thrombosis[36]. The low enrollment and very high dropout rate in the LMWH arm in the THROMBOTECT trial, suggest that this was not well accepted by patients. However, given the trial findings, a discussion with the patient and parent that includes the benefit of LMWH observed in the trial, along with the decreased survival of children with ALL who develop thrombosis, would likely improve acceptance.

Although the PREVAPIX-ALL trial did not demonstrate a reduction in thrombosis with apixaban during children with ALL during induction, there was a significant benefit observed in the obesity subgroup. This finding raises several interesting points, as it seems plausible that there are other subgroups that may benefit. This might suggest some sort of risk stratification, based on a validated risk model. This approach has been used successfully in the past. In 2010 a validated risk model was able to discriminate between low risk of thrombosis (2.5%) and high risk (64%) with high specificity[12]. The main distinguishing factor for the high-risk patients was the presence of an inherited thrombophilia. When patients in the high-risk group who received LMWH for thromboprophylaxis were compared to those who did not, there was a significant reduction in thrombosis benefit[12].

An additional challenge that merits discussion is the pragmatic aspect of using thromboprophylaxis in children with ALL. Children with ALL require frequent lumbar punctures during induction and anticoagulation mush be held prior to these procedures (generally 24 hours). The other common clinical scenario is thrombocytopenia and the need to hold anticoagulation during periods of moderate or

severe thrombocytopenia or transfuse more aggressively to maintain a higher platelet count. It is important to develop systems to help support patients/parents to remember these holds to minimize bleeding complications.

Thus, even though there has been extensive investigation into the epidemiology of thrombosis in children with ALL, as well as two large, randomized trials evaluating anticoagulation for thromboprophylaxis, the data is not sufficient to make recommendations regarding this critical question. Additional studies will be needed, although large randomized clinical trials are extremely challenging, time-consuming and expensive. Prospective cohort studies using validated risk assessment models to target those at highest risk are needed[33].

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

Bibliografía

1. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. Mar 1 1994;83(5):1251–7.
2. Pelland-Marcotte M-C, Pole J, Kulkarni K, et al. Thromboembolism Incidence and Risk Factors in Children with Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Thrombosis and Haemostasis.* 2018;118(09):1646–1655. doi:10.1055/s-0038-1668543
3. Monagle P, Azzam M, Bercovitz R, et al. American Society of Hematology/International Society on Thrombosis and Haemostasis 2024 updated guidelines for treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood Adv.* May 27 2025;9(10):2587–2636. doi:10.1182/bloodadvances.2024015328
4. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* Nov 2001;139(5):676–81. doi:10.1067/mpd.2001.118192
5. Betts MB, Liu X, Junqueira DR, et al. Risk of Venous Thromboembolism by Cancer Type: A Network Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* Apr 2024;50(3):328–341. doi:10.1055/s-0044-1779672
6. Lam BD, Ryu J, Jafari O, et al. Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism Across the United States. *Am J Hematol.* May 2026;101(5):1005–1018. doi:10.1002/ajh.70271
7. Rank CU, Toft N, Tuckuviene R, et al. Thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia: results of NOPHO ALL2008 protocol treatment in patients aged 1 to 45 years. *Blood.* May 31 2018;131(22):2475–2484. doi:10.1182/blood-2018-01-827949
8. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood.* Oct 1 2006;108(7):2216–22. doi:10.1182/blood-2006-04-015511
9. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* Aug 2007;138(4):430–45. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06677.x
10. Duarte X, Esteves S, Neto AM, Pereira F. Incidence and risk factors for Central Nervous System thrombosis in paediatric acute lymphoblastic leukaemia during intensive asparaginase treatment: a single-centre cohort study. *Br J Haematol.* Jul 2016;174(2):280–91. doi:10.1111/bjh.14048
11. Lynggaard LS, Rank CU, Als-Nielsen B, et al. PEG-asparaginase treatment regimens for acute lymphoblastic leukaemia in children: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* May 31 2023;5(5):CD014570. doi:10.1002/14651858.CD014570.pub2
12. Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood.* Jun 17 2010;115(24):4999–5004. doi:10.1182/blood-2010-01-263012
13. Athale UH, Flamand Y, Blonquist T, et al. Predictors of thrombosis in children receiving therapy for acute lymphoblastic leukemia: Results from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium trial 05-001. *Pediatr Blood Cancer.* Aug 2022;69(8):e29581. doi:10.1002/pbc.29581
14. Klaassen ILM, van Els AL, van de Wetering MD, van Ommen CH. Increasing Incidence and Recurrence Rate of Venous Thromboembolism in Paediatric Oncology Patients in One Single Centre Over 25 Years. *Thromb Haemost*. Nov 2017;117(11):2156–2162. doi:10.1160/TH17-02-0109

15. Egnell C, Heyman M, Jonsson OG, et al. Obesity as a predictor of treatment-related toxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. Mar 2022;196(5):1239–1247. doi:10.1111/bjh.17936

16. Prasca S, Carmona R, Ji L, et al. Obesity and risk for venous thromboembolism from contemporary therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res.* May 2018;165:44–50. doi:10.1016/j.thromres.2018.02.150

17. Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK, et al. Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *J Thromb Haemost.* Mar 2016;14(3):485–94. doi:10.1111/jth.13236

18. Pelland-Marcotte MC, Kulkarni K, Athale UH, Pole JD, Brandao LR, Sung L. Thrombosis is associated with worse survival in children with acute lymphoblastic leukemia: A report from CYP-C. *Am J Hematol.* Jul 1 2021;96(7):796–804. doi:10.1002/ajh.26193

19. Wang M, Bi Y, Fan Y, Fu X, Jin Y. Global incidence of childhood cancer by subtype in 2022: a population-based registry study. *EClinicalMedicine.* Nov 2025;89:103571. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103571

20. Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost.* Aug 2003;90(2):235–44. doi:10.1160/TH02-11-0283

21. Kuhle S, Spavor M, Massicotte P, et al. Prevalence of post-thrombotic syndrome following asymptomatic thrombosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Thromb Haemost.* Apr 2008;6(4):589–94. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.02901.x

22. Sharathkumar AA, Biss T, Kulkarni K, et al. Epidemiology and outcomes of clinically unsuspected venous thromboembolism in children: A systematic review. *J Thromb Haemost.* May 2020;18(5):1100–1112. doi:10.1111/jth.14739

23. Jones S, Butt W, Monagle P, Cain T, Newall F. The natural history of asymptomatic central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *Blood.* Feb 21 2019;133(8):857–866. doi:10.1182/blood-2018-05-849737

24. Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, Strasak AM, Hager J, Streif W. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. Feb 2008;50(2):298–303. doi:10.1002/pbc.21222

25. Elhasid R, Lanir N, Sharon R, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. B*lood Coagul Fibrinolysis.* Jul 2001;12(5):367–70. doi:10.1097/00001721-200107000-00005

26. Greiner J, Schrappe M, Claviez A, et al. THROMBOTECT - a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Haematologica.* Apr 2019;104(4):756–765. doi:10.3324/haematol.2018.194175

27. Andersson NG, Rathe M, Molle I, et al. A survey on thromboprophylaxis and coagulation assessment in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in the Nordic and Baltic countries: Different practices of assessment and management. Br *J Haematol.* Oct 2022;199(1):117–121. doi:10.1111/bjh.18397

28. O'Brien SH, Rodriguez V, Lew G, 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.* Jan 2024;11(1):e27–e37. doi:10.1016/S2352-3026(23)00314-9

29. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* Jul 2022;23(7):e334–e347. doi:10.1016/S1470-2045(22)00160-7

30. Li A, Jafari, O., Lam, B., Jiang J., Bum Kim, R., Ma, S., Zhou, E., Tiong, J., Chiang, E., Ryu, J., Amos, C., La, J., Fillmore, N. Validation of a risk score for cancer-associated thrombosis using nationwide EHR data. *JAMA Netw Open*. 2025;8(11):e2544428. doi:10.1001

31. Jaffray J, Witmer C, O'Brien SH, et al. Peripherally inserted central catheters lead to a high risk of venous thromboembolism in children. *Blood.* Jan 16 2020;135(3):220–226. doi:10.1182/blood.2019002260

32. Pelland-Marcotte MC, Tole S, Pechlivanoglou P, Brandao LR. Effectiveness and Safety of Primary Thromboprophylaxis in Children with Cancer: A Systematic Review of the Literature and Network Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* Dec 2019;119(12):2034–2042. doi:10.1055/s-0039-1697027

33. Betensky M, Azzam M, Bercovitz R, et al. ASH/ISTH 2026 guidelines for anticoagulant prophylaxis in pediatric patients at risk of venous thromboembolism. *Blood Adv.* Jun 23 2026;10(12):4303–4333. doi:10.1182/bloodadvances.2025019415

34. Rodriguez V, O'Brien SH, Orgel E, et al. Safety and efficacy of apixaban thrombosis prevention in pediatric patients with obesity and acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* Sep 23 2025;9(18):4738–4747. doi:10.1182/bloodadvances.2025016160

35. uVall AS, McNeer J, Cheung MC, et al. American Society of Hematology 2026 guidelines for frontline management of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Blood Adv.* Jul 14 2026;10(13):4671–4708. doi:10.1182/bloodadvances.2021006469

36. Kang W, Lam BPY, Lau RTL, et al. Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf.* Jun 15 2026;doi:10.1007/s40264-026-01684-4

37. Ruud E, Holmstrom H, De Lange C, Hogstad EM, Wesenberg F. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study. *Acta Paediatr.* Sep 2006;95(9):1053–9. doi:10.1080/08035250600729092

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

El laboratorio en los desórdenes anti-PF4

Laboratory testing in anti-PF4 disorders

Claudio Rosa.

Laboratorio Central. Sector Hematología y Hemostasia. Hospital Universitario Austral. Pilar. Buenos Aires. Argentina.

crosa@cas.austral.edu.ar

EDUCACIONAL ISTH SESIÓN III - SINDROMES DE TROMBOSIS Y TROMBOCITOPENIA MEDIADOS POR ANTICUERPOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis
/ VIII Curso Educacional de la ISTH:
304-314, 2026

Palabras claves: Factor Plaquetario 4, Trombocitopenia inducida por heparina, Desórdenes Anti-PF4.

Keywords: Platelet Factor 4, Heparin-induced thrombocytopenia, Anti-PF4 disorders.

Introducción

Los desórdenes anti-PF4 abarcan un espectro clínico-patológico de afecciones protrombóticas severas causadas por anticuerpos de clase IgG que se unen al Factor Plaquetario 4 (PF4), formando inmunocomplejos capaces de activar de manera masiva a las plaquetas, además de monocitos y neutrófilos a través de sus receptores FcγRIIA. Para su confirmación diagnóstica, es mandatorio combinar la sospecha clínica con pruebas de laboratorio específicas.

El PF4 (también conocido como CXCL4) es una quimioquina tetramérica con una altísima carga positiva que se almacena en los gránulos alfa de las plaquetas y se libera en grandes cantidades ante una activación plaquetaria. Su función biológica primordial consiste en neutralizar las cargas negativas de los glicosaminoglicanos endógenos como el heparán sulfato en la superficie endotelial, modulando la coagulación local y los procesos inflamatorios[1].

Durante décadas, el paradigma central de los trastornos mediados por anticuerpos anti-PF4 estuvo dominado exclusivamente por la trombocitopenia inducida por heparina (HIT, por sus siglas en inglés), considerada una reacción adversa a medicamentos típicamente transitoria. Sin embargo, la emergencia global en 2021 de la trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas (VITT), tras la administración masiva de vacunas con vectores adenovirus, revolucionó la comprensión de estos fenómenos. Estos hallazgos demostraron que el PF4 puede sufrir modificaciones conformacionales críticas no solo por fármacos, sino también por una amplia variedad de polianiones biológicos y factores ambientales. En la actualidad, el espectro se ha expandido aún más con la identificación de variantes autoinmunes espontáneas y fundamentalmente, de formas crónicas asociadas a discrasias de células plasmáticas, consolidando el concepto moderno de los desórdenes mediados por anti-PF4.

Conformación del PF4 y mecanismo molecular de inmunogenicidad

El tetrámero de PF4 presenta una topología globular con un "ecuador" dotado de una densidad de carga positiva extremadamente alta, rica en residuos de lisina y arginina. Es precisamente en esta región ecuatorial donde se acoplan las moléculas polianiónicas. Bajo condiciones normales, el PF4 circulante como monómero o dímero no es inmunogénico. No obstante, al unirse a un polianión con la estequiometría adecuada, los tetrámeros de PF4 se aproximan y se alinean estrechamente, formando complejos macromoleculares ultragrandes. Este autoensamblaje induce un cambio conformacional radical en la proteína, exponiendo neoepitopes crípticos que son reconocidos por el sistema inmunitario. Ver Figura 1. La activación plaquetaria subsiguiente se produce cuando la porción Fc de estos anticuerpos IgG se acopla a los receptores de baja afinidad FcγRIIA presentes en la membrana de las plaquetas. Esto desencadena una cascada de señalización intracelular que resulta en una masiva liberación de micropartículas procoagulantes, consumo plaquetario y una generación descontrolada de trombina, explicando la paradoja de presentar trombosis severas en un contexto de trombocitopenia marcada.

Clasificación de los desórdenes Anti-PF4

Los trastornos mediados por anticuerpos anti-PF4 se dividen actualmente en dos grandes categorías basándose en su evolución clínica y temporalidad: Desórdenes agudos, transitorios, autolimitados y desórdenes crónicos. A su vez, estas categorías se subdividen en variantes tipo: HITT, dependientes de heparina o tipo VITT, independientes de heparina. Los anticuerpos del HITT requieren concentraciones terapéuticas de heparina (0.1–0.5 UI/ml) para formar los complejos que activan las plaquetas y se inhiben con altas concentraciones de heparina (100 UI/ml). Los anticuerpos del VITT muestran una fuerte activación en ausencia total de heparina, la cual disminuye o se bloquea por completo al adicionar concentraciones estándar del fármaco. Ver Figura 2.

Figura 1. Conformación del Factor Plaquetario 4[2].

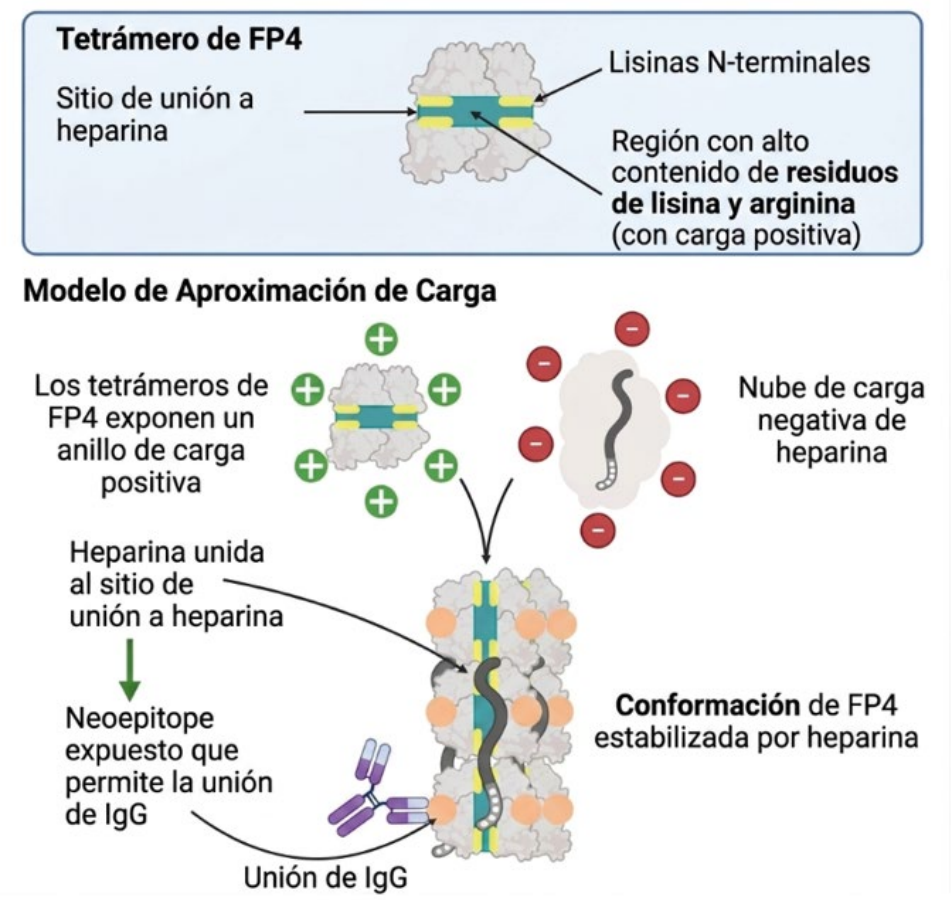
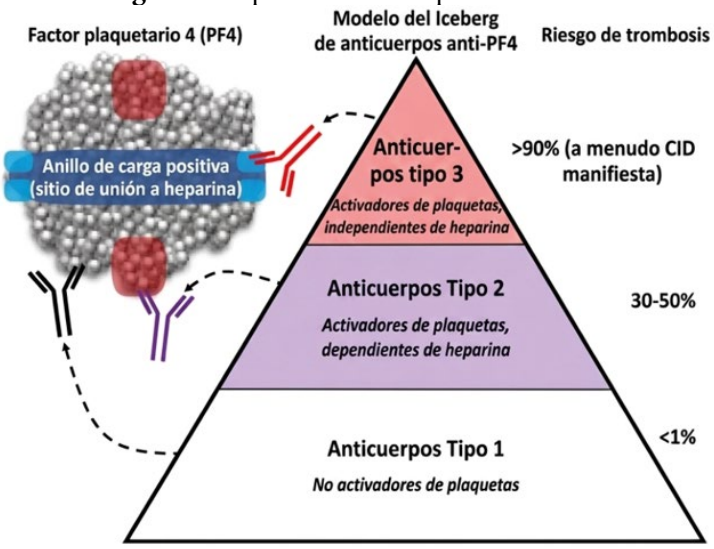


Figura 2. Tipos de anticuerpos anti-PF4[3].



Desórdenes Anti-PF4 agudos y transitorios

HIT Clásica (cHITT)

La Trombocitopenia Inducida por Heparina clásica se desarrolla de forma característica entre los 5 y 10 días posteriores al inicio de la terapia con heparina. Presenta una caída del recuento plaquetario superior al 50% respecto del valor basal. A pesar de la plaquetopenia, el riesgo de trombosis venosa o arterial es extremadamente elevado (aproximadamente un 30-50% en pacientes no tratados). Los anticuerpos reconocen los neoepitopes expuestos en el tetrámero de PF4 únicamente cuando este se encuentra estabilizado por cadenas de heparina de longitud adecuada.

HIT Autoinmune (aHITT)

Representa un subgrupo donde los anticuerpos adquieren propiedades de "autoactivación", logrando agrupar los tetrámeros de PF4 incluso sin el cofactor farmacológico. Clínicamente se divide en:

- HITT de inicio tardío: Cuadro donde la trombocitopenia y los eventos trombóticos se desencadenan o continúan progresando días o semanas después de haber suspendido por completo la administración de heparina.
- HITT persistente o refractaria: Se caracteriza por una plaquetopenia prolongada que se prolonga por más de una semana a pesar de la suspensión absoluta del fármaco y el inicio de terapias alternativas, requiriendo en ocasiones el uso de inmunoglobulina endovenosa (IgIV) para bloquear los receptores FcγRIIA.
- HITT por "lavado" (flush): Casos graves desencadenados por cantidades ínfimas de exposición sistémica, tales como los lavados mínimos para mantener la permeabilidad de catéteres centrales.

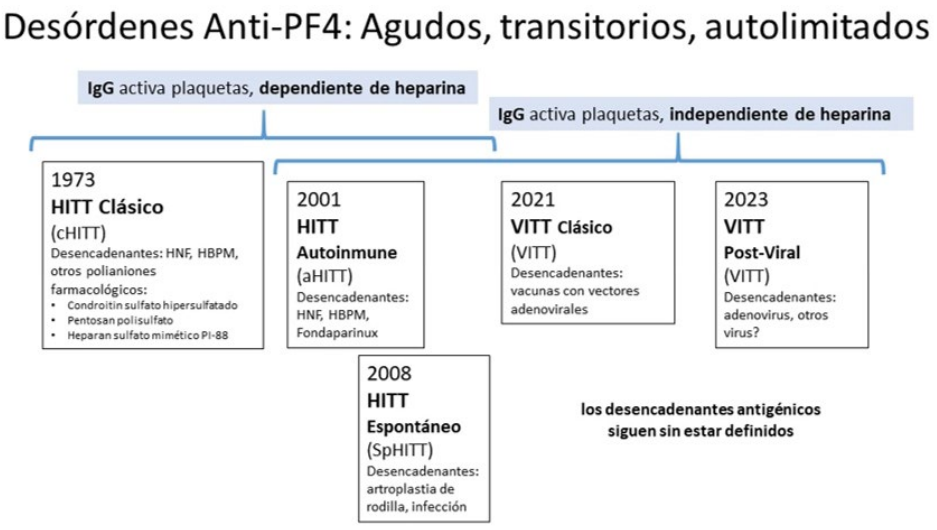
HITT Espontánea (SpHITT)

Ocurre de forma idéntica a la HITT pero en pacientes que jamás recibieron heparina. Los desencadenantes típicos incluyen cirugías de reemplazo total de rodilla o cadera (donde la fricción ósea y tisular libera grandes cantidades de glicosaminoglicanos con carga negativa) o cuadros infecciosos severos. En estos casos, los ácidos nucleicos bacterianos o los componentes de la pared celular actúan como el andamiaje polianiónico sustituto.

VITT Clásica y Post-Viral

La VITT clásica fue descrita tras la utilización de vacunas con vectores de adenovirus (ChAdOx1 nCoV-19 y Ad26.COV2.S). El mecanismo molecular radica en que la proteína del hexón del adenovirus posee una carga densamente negativa que se une directamente al ecuador cargado positivamente del PF4. Los anticuerpos generados en la VITT bloquean el sitio de unión de la heparina y estabilizan los tetrámeros por sí mismos. Una variante de enorme relevancia es la VITT Post-Viral, donde la infección natural por cepas salvajes de adenovirus o citomegalovirus gatilla exactamente el mismo clon de anticuerpos altamente patogénicos, sin antecedentes de vacunación previa. Ver Figura 3.

Figura 3. Clasificación de los desórdenes Anti-PF4[4]



Desórdenes Crónicos Anti-PF4

VITT-like Gammapatía Monoclonal de Significado Trombótico (VITT-like MGTS)

Constituye un cambio de paradigma absoluto. A diferencia de las formas agudas que remiten tras la depuración del anticuerpo transitorio, la VITT-like MGTS es un trastorno clonal crónico originado en la médula ósea. Un clon de células plasmáticas o linfocitos B produce de forma continua una paraproteína (proteína M), usualmente de isotipo IgG, que posee una afinidad intrínseca y constitutiva por el PF4. Estos pacientes experimentan un estado de hipercoagulabilidad incesante, con episodios de trombosis a repetición en sitios inusuales (como el territorio esplácnico o los senos venosos cerebrales) y fluctuaciones crónicas en el recuento plaquetario. El cuadro suele ser refractario a los anticoagulantes convencionales, requiriendo terapias dirigidas al clon celular (bortezomib, daratumumab) o recambios plasmáticos terapéuticos.

Desorden autoinmune crónico por Anti-PF4

Pacientes que presentan el mismo perfil de anticuerpos persistentes y con capacidad de autoactivación plaquetaria de manera crónica, pero en quienes los estudios exhaustivos de médula ósea y electroforesis de proteínas no logran identificar un componente monoclonal evidente. Se clasifica dentro de las enfermedades autoinmunes sistémicas primarias no diferenciadas. Ver Figura 4 y Tabla 1.

El Laboratorio en los desórdenes Anti-PF4

El abordaje diagnóstico correcto exige combinar pruebas inmunológicas de alta sensibilidad con ensayos funcionales de alta especificidad. Su correcto uso y la interpretación de sus resultados determinan el correcto manejo de estos pacientes. No seguir la secuencia algorítmica apropiada puede derivar en falsos negativos catastróficos, particularmente en variantes de VITT o en las formas crónicas de estos desórdenes. El laboratorio emplea dos categorías principales de ensayos:

Ensayos Inmunológicos (Antigénicos)

Detectan la presencia de anticuerpos dirigidos contra el PF4, sin evaluar si son capaces de activar plaquetas:

- **ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) basados en PF4/Heparina o PF4/Polianión.** Principio: Emplean microplacas sensibilizadas con PF4 complejado con heparina o con polivinil sulfonato (PVS). Utilidad y Desempeño: Es el gold standard para screening tanto de HITT como para VITT/ VITT-like debido a su altísima sensibilidad, superior al 95-99%. Un resultado negativo en ELISA prácticamente descarta el cuadro (elevado Valor Predictivo Negativo). Tienen una especificidad moderada a baja (frecuentes falsos positivos clínicos), dado que detectan anticuerpos no activadores. El valor de la Densidad Óptica (DO) es clave: a mayor DO (especialmente valores >2.0 o 3.0), mayor es la probabilidad de

Figura 4. Clasificación de los desórdenes Anti-PF4[4]

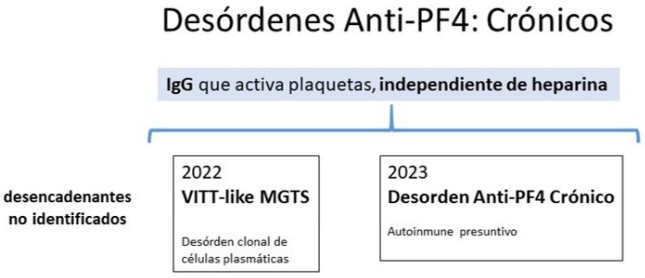


Tabla 1. Clasificación de los desórdenes Anti-PF4.

Temporalidad	Desorden	Desencadenante	Mecanismo de activación	Dependencia de heparina (in vitro)
Agudos, transitorios y autolimitados	HITT Clásica (cHITT)	HNF, HBPM	Formación de complejos ultragrandes de PF4/ Heparina	Estrictamente dependiente
	HITT Autoinmune (aHITT)	HNF,HBPM, Polianiones (HIT inicio tardío o refractario)	Anticuerpos de alta afinidad con "autoactivación"	Mixta (aumenta o persiste sin heparina)
	HITT Espontánea (SpHITT)	Infecciones, cirugías ortopédicas (sin heparina)	Polianiones biológicos endógenos o bacterianos	Independiente (inhibida por altas dosis)
	VITT Clásica	Vacunas adenovirales (COVID-19, HPV)	Unión del hexón viral al ecuador del PF4	Independiente (inhibida por bajas/altas dosis)
	VITT Post-Viral	Infección natural por Adenovirus o CMV	Mimetismo molecular/ Interacción directa virus-PF4	Independiente
Crónicos y persistentes	VITT-like MGTS	Paraproteína clonal (Células plasmáticas)	Anticuerpo monoclonal/ oligoclonal Anti-PF4	Independiente
	Desorden autoinmune crónico Anti-PF4	Desconocido (Autoinmunidad primaria)	Persistencia de anticuerpos policlonales Anti-PF4	Independiente

que se trate de un verdadero caso patogénico.

- **Ensayos Rápidos (LFIAs / PaGIA / LIA / CLIA).** Tipos: Ensayos de flujo lateral (STic Expert), Inmunoensayos de micropartículas de gel o filtración (PaGIA/PIFA), e Inmunoensayos automatizados (LIA / CLIA). Para HIT Clásica: Son excelentes herramientas de guardia por su rapidez diagnóstica (sensibilidad >90-97%). Para VITT o VITT-like: No deben utilizarse. Tienen una pésima sensibilidad (<25%). Esto se debe a que la conformación espacial del PF4 fijada en estas plataformas rápidas esconde o altera los epítopes del "ecuador" que reconocen los anticuerpos de VITT. Un test rápido negativo NUNCA descarta VITT[5]. Ver Tabla 2.

Ensayos Funcionales (De Activación Plaquetaria) Evalúan la capacidad biológica de la muestra de suero del paciente para activar plaquetas normales de donantes sanos a través del receptor FcγRIIA. Son altamente específicos y sirven para confirmar el diagnóstico tras un ELISA u otra prueba de screening positiva. Para realizar estas pruebas con éxito, es crucial seleccionar adecuadamente los donantes de plaquetas, ya que existe una marcada variabilidad interindividual en la respuesta de activación mediada por FcγRIIA:

- **Ensayo de Liberación de Serotonina (SRA) y Activación Plaquetaria Inducida por Heparina (HIPA):** Son los métodos de referencia tradicionales, utilizando plaquetas lavadas de donantes sanos.

Tabla 2. Ensayos Inmunológicos para los desórdenes anti-PF4[6].

Tipo de ensayo	Tiempo	Fabricante	Pasos básicos del ensayo
Inmunoensayo en fase sólida (ELISA)	3–5 h	Stago Immucor GTI Diagnostics Hyphen Biomed	• Asserachrom HPIA IgG: Placa recubierta con una mezcla estequiométrica de PF4-heparina mediante enlace covalente. Pasos: Incubación de muestra (1h), lavados, adición de anticuerpos de cabra anti-IgG humana acoplados a peroxidasa (1h), lavados, adición de tetrametilbencidina (TMB), detención con ácido a los 5 min exactos y lectura de color. • Lifecodes PF4 IgG Assay: Placa recubierta con PF4 en complejo con polivinilsulfonato (PVS). Pasos: Incubación de muestra (30-35 min), lavados, anticuerpo anti-IgG humana acoplado a fosfatasa alcalina (30-35 min), lavados, adición de p-nitrofenilfosfato (30 min), detención y lectura de color. • Zymutest HIA IgG: Placa recubierta con heparina no fraccionada. Pasos: Adición de muestra suplementada con lisado plaquetario del kit (1h), lavados, anticuerpo anti-IgG humana acoplado a peroxidasa de rábano (1h), lavados, adición de TMB (5 min), detención con ácido y lectura de color.
Inmunoensayo con micropartículas de gel (PaGIA)	20 min	BioRad	• Sistema de prueba basado en cartuchos desechables. • El suero del paciente se incuba con partículas rojas de poliestireno recubiertas con PF4 humano y heparina. • Centrifugación a través de un gel que contiene anti-IgG humana. • Las partículas con anticuerpos se retienen en la parte superior o dentro del gel (positivo). Si no hay anticuerpos, se van al fondo (negativo).
Inmunoensayo de flujo lateral (STIC Expert HIT)	10 min	Stago Diagnostics	• Unidad de prueba desechable donde se añaden 5 µL de suero o plasma y una gota de buffer. • Por acción capilar, la muestra progresa por una fase sólida. • Se evalúa exactamente a los 10 min. La formación de una banda indica anticuerpos detectables con una segunda banda control
Inmunoensayo con látex (LIA)	15 min	Werfen / Instrumentation Laboratory	• Totalmente automatizado; requiere instrumentación dedicada. • La muestra y los reactivos se cargan en el instrumento, que realiza la prueba y proporciona un valor numérico.
Inmunoensayo con quimioluminiscencia (CLIA)	30 min	Werfen / Instrumentation Laboratory	• Totalmente automatizado; requiere instrumentación específica. • Utiliza un cartucho de reactivos. El instrumento procesa la muestra y arroja un valor numérico.

Perfil en HIT Clásica (cHITT): El suero del paciente activa las plaquetas de donante en presencia de concentraciones terapéuticas o bajas de heparina (0.1 a 0.2 U/ml), y dicha activación se inhibe por completo al añadir concentraciones supra-farmacológicas o altas de heparina (100 U/ml). Esta inhibición con dosis altas confirma la especificidad del ensayo (ya que el exceso de heparina disuelve los complejos estequiométricos de PF4/heparina).

Perfil en HIT Autoinmune (aHITT) y Espontáneo (SpHITT): Muestran activación plaquetaria fuerte e inmediata en el control con buffer (sin agregar heparina), la cual puede potenciarse levemente con dosis bajas de heparina y también se inhibe con 100 U/ml de heparina.

Ensayos Funcionales modificados para VITT y VITT-like: Los anticuerpos de VITT habitualmente no activan plaquetas en el SRA o HIPA clásico porque el buffer estándar carece de suficiente PF4 libre para formar los inmunocomplejos requeridos en ausencia de heparina. Por lo tanto, los laboratorios especializados recurren a modificaciones metodológicas:

- **SRA o HIPA potenciados con PF4 (PF4-SRA / PIPA / PEA):** Consiste en adicionar al medio PF4 exógeno (típicamente entre 5 y 10 µg/ml) en lugar de heparina. Ante la presencia de anticuerpos de VITT o desórdenes autoinmunes anti-PF4, se produce una fuerte e inequívoca activación o agregación plaquetaria (reducción del tiempo de retraso o lag-time). Efecto de la Heparina en

VITT: A diferencia de la HITT Clásica, el agregado de concentraciones bajas de heparina de hecho inhibe la activación plaquetaria inducida por el suero con VITT en la gran mayoría de los casos (95%), bloqueando la reacción en los ensayos funcionales estándar.

- **Ensayos en Sangre Entera por Citometría de Flujo (PIFPA:** PF4-induced flow cytometry-based platelet activation). Principio: Es una alternativa más reciente que utiliza sangre entera de donante anticoagulada con hirudina. Mide la expresión de marcadores de activación (como P-selectina o Anexina V) inducida por la muestra del paciente tras la suplementación escalonada con PF4 (0, 5 y 20 µg/mL) y heparina. Presenta una excelente sensibilidad y especificidad diagnóstica para VITT.

El espectro de los ensayos diagnósticos más representativos para los desórdenes anti-PF4 se describen en las Tablas 3, 4 y 5. La combinación de trombocitopenia y trombosis puede llevar a considerar un desorden anti-PF4, especialmente en un contexto clínico apropiado (p. ej., tratamiento reciente o concomitante con heparina, infección bacteriana o viral, o cirugía de reemplazo de rodilla). Los médicos deben conocer las pruebas de screening disponibles localmente para detectar anticuerpos anti-PF4, teniendo en cuenta las diferencias en la sensibilidad de las pruebas para los anticuerpos de HIT y VITT. A diferencia de la HIT clásica, que se caracteriza predominantemente por anticuerpos activadores de plaquetas dependientes de la heparina, las demás entidades presentan propiedades activadoras de plaquetas predominantemente o exclusivamente independientes de la heparina. Muchos casos de estos trastornos anti-PF4 independientes de la heparina justifican un enfoque terapéutico diferente que inhiba la activación plaquetaria dependiente del receptor Fc, (p. ej: IVIG en dosis altas o ibrutinib), además de un anticoagulante no basado en heparina[7].

Tabla 3. Resumen de la utilidad, sensibilidad y especificidad de los ensayos de laboratorio para los desórdenes Anti-PF4.

Ensayo de laboratorio	Tipo de ensayo	Sensibilidad/ Especificidad	Utilidad en HITT	Utilidad en VITT/ VITT-like MGTS
ELISA PF4/ Polianión	Inmunológico	Alta Sensibilidad >99%, Especificidad moderada	Excelente para screening. Un resultado negativo la descarta	Esencial. Detecta los anticuerpos con alta sensibilidad
Inmunoensayos con Quimioluminiscencia (CLIA)	Inmunológico	Alta Sensibilidad >90%, Especificidad moderada	Rápido y automatizado. Muy útil en urgencias de HITT	Poco confiable. Da falsos negativos de VITT/ VITT-like MGTS
Ensayo de Liberación de Serotonina (SRA)	Funcional (con radioactivo)	Alta Sensibilidad >99%. Especificidad >95%	**Gold standard.** Positivo con dosis terapéuticas de heparina	Negativo en condiciones estándar. Requiere modificaciones sin heparina
SRA modificado con agregado de PF4 (PF4-enhanced SRA)	Funcional	Alta Sensibilidad >99% Alta Especificidad	Positivo	**Gold standard**. Se añade PF4 exógeno sin heparina
Agregometría plaquetaria por transmisión de luz (HIPA/PIPA)	Funcional	Sensibilidad Variable, Especificidad Alta	Útil si está disponible de inmediato, pero dependiente de donantes	Requiere la adición de PF4 purificado para optimizar la detección

Tabla 4. Reactividad de los ensayos para los desórdenes Anti-PF4

Desorden Anti-PF4	ELISA (PF4/ Polianión)	Test Rápido (LFIA/PaGIA)	Ensayo Funcional Estándar (SRA/ HIPA) con Heparina	Ensayo Funcional con agregado de PF4 (SRA-PF4/ PIPA) sin Heparina
HITT Clásica (cHIT)	Positivo	Positivo	Positivo (Inhibe a 100 UI/ml)	Positivo
HITT Autoinmune / Espontánea	Positivo	Variable Positivo	Positivo en basal (0 UI/mL) y con dosis bajas	Positivo fuerte
VITT / VITT-like	Positivo fuerte (DO alta)	Negativo (<25% Sensibilidad.)	Negativo o Inhibido por heparina	Positivo fuerte (Confirma diagnóstico)

Figura 5. Ensayo funcional de liberación de serotonina (SRA) estándar y con agregado de PF4 (SRA-PF4).

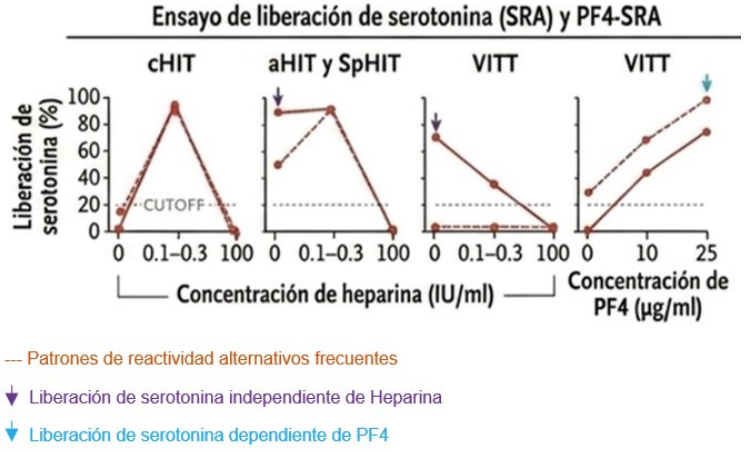


Figura 6. Ensayo funcional de agregación plaquetaria estándar (HIPA) y con agregado de PF4 (PIPA).

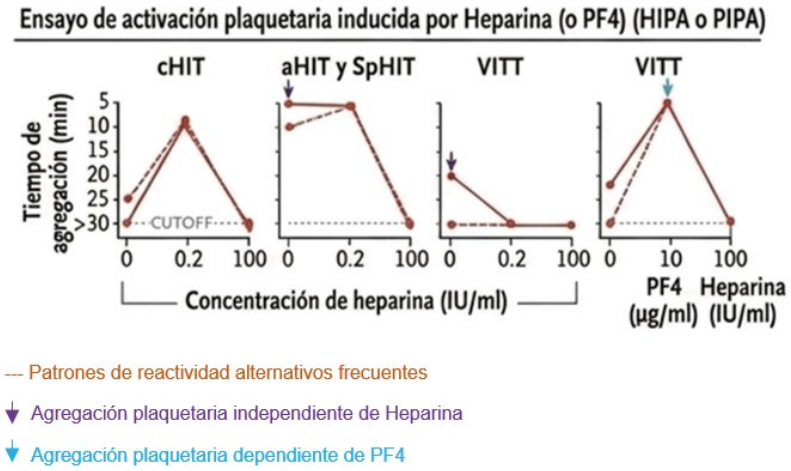


Tabla 5. Ensayos de anticuerpos Anti-PF4[7]

Ensayos de Anticuerpos Anti-PF4		Anticuerpos HIT		Anticuerpos VITT y VITT-like
Categoría	Tipo de Ensayo	cHIT	aHIT y SpHIT	
ELISAs dependientes de PF4	ELISAs de PF4-polianión (fase sólida)	Positivo	Positivo	Positivo
	ELISA de PF4-heparina (fase líquida)	Positivo	Positivo	Negativo
	ELISA de PF4 (fase líquida)	Negativo	Positivo (débil)	Positivo
Inmunoensayos rápidos dependientes de PF4	Inmunoensayo con quimioluminiscencia con PF4-polianión	Positivo	Positivo	Negativo
	Inmunoensayo con quimioluminiscencia con PF4 (investigación)	±Positivo	±Positivo	Positivo
	Inmunoensayo inmunoturbidimétrico con látex	Positivo	Positivo	Negativo
	Inmunoensayo de flujo lateral	Positivo	Positivo	Negativo
Ensayos de activación plaquetaria (confirmatorios)	Ensayo de liberación de serotonina (SRA)	Positivo	Positivo	±Positivo
	SRA potenciado con PF4 (PF4-SRA)	Positivo	Positivo	Positivo
	Ensayo de activación plaquetaria inducida por heparina (HIPA)	Positivo	Positivo	±Positivo
	Ensayo de activación plaquetaria inducida por PF4 (PIPA)	±Positivo	±Positivo	Positivo

Otros parámetros de Laboratorio en los desórdenes Anti-PF4

El monitoreo de estos desórdenes en el paciente agudo no se limita exclusivamente a los anticuerpos, también el laboratorio aporta otros datos de enorme valor clínico:

Recuento Plaquetario: Caída drástica de plaquetas (trombocitopenia), con nadires frecuentemente inferiores a 50.000/µl en casos de VITT o HIT graves.

Dímero D: En VITT y desórdenes VITT-like se observa una elevación extrema y desproporcionada del D-Dímero (valores exponencialmente superiores a su valor basal), denotando un estado de hipercoagulabilidad. En HIT clásica el aumento es más moderado.

Fibrinógeno: El consumo severo en el transcurso de una VITT puede provocar hipofibrinogenemia (valores<1.5 o 1.0 g/L), lo cual incrementa exponencialmente el riesgo de sangrados secundarios (ej. hemorragia intracraneal) en un paciente ya trombótico.

Diagrama de flujo propuesto para el diagnóstico de desórdenes protrombóticos inducidos por anticuerpos anti-PF4

Los trastornos mediados por anticuerpos anti-PF4 deben diagnosticarse clínicamente y las pruebas de laboratorio solo deben realizarse ante una sospecha clínica razonable. Se utiliza el score 4T para evaluar la probabilidad pretest. La sección naranja de la Figura 7 presenta el flujo diagnóstico actual para la HIT. La sección celeste de la figura muestra el flujo de trabajo cuando se dispone de inmunoensayos clínicamente aplicables para anticuerpos anti-PF4 tipo 3. Las líneas punteadas muestran el flujo de trabajo basado en consideraciones clínicas, omitiendo algunos pasos diagnósticos; por ejemplo, una presentación típica de HIT con una puntuación alta en el score 4T (6, 7 u 8 puntos) debería motivar de inmediato el inicio de anticoagulación alternativa a dosis terapéuticas, utilizándose los resultados de laboratorio para confirmar el diagnóstico[3].

Figura 7. Algoritmo propuesto para los desórdenes anti-PF4[3].

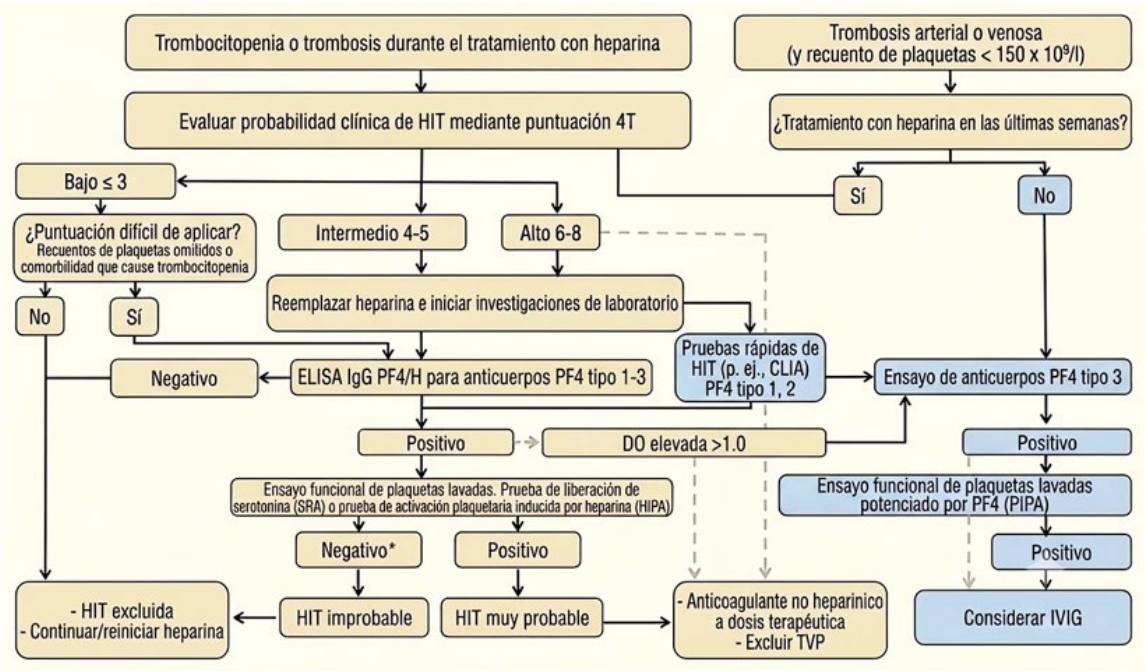


Tabla 6. Reactividad de los ensayos para los desórdenes Anti-PF4

Ensayo	cHITT	aHITT	VITT	VITT-like
1 Anti-PF4/Hep Rápido	OK	OK	**NO**	**NO**
2 Anti-PF4 Rápido	**NO**	OK	OK	OK
3 Anti-PF4 ELISA	OK	OK	OK	OK
4 Activación plaquetaria	Heparina	Heparina/PF4	PF4	PF4

Para llevar a casa:

La Trombocitopenia inducida por heparina (HIT) se puede considerar cuando la trombosis, la trombocitopenia, o la disminución del recuento plaquetario, o ambas, ocurren 5 o más días después de iniciar el tratamiento con heparina. Su aparición puede darse incluso tras haber suspendido la heparina. En lo que respecta al rol del laboratorio sólo un subgrupo de los anticuerpos anti-PF4–polianión detectados mediante inmunoensayo puede activar las plaquetas a través de los receptores plaquetarios FcγIIa y causar HIT. Por lo tanto, los ensayos de activación plaquetaria son más específicos que los inmunoensayos para el diagnóstico de la HIT, pero no están disponibles en nuestro medio. En la HIT autoinmune hay presencia de anticuerpos altamente patológicos desencadenados por la heparina que poseen propiedades de activación plaquetaria tanto dependientes como independientes de la heparina, lo que genera características clínicas y de laboratorio atípicas. Otros desórdenes anti-PF4 relacionados, son la trombocitopenia e inmunotrombosis inducida por vacunas (VITT), al igual que la trombocitopenia e inmunotrombosis causada por la exposición natural al adenovirus y la gammapatía monoclonal de significado trombótico (VITT-like MGTS), en las que se presentan anticuerpos anti-PF4 activadores de plaquetas con características distintas, los cuales requieren pruebas de diagnóstico de laboratorio diferenciadas. Ver Tabla 6[7].

Las variantes de los desórdenes anti-PF4 distintas de la HIT clásica, como la HIT autoinmune, la HIT espontánea (que indica un desencadenante distinto a la heparina), la VITT y la VITT-like MGTS, involucran anticuerpos anti-PF4 con propiedades de activación plaquetaria independientes de la heparina y es muy importante la elección del ensayo correcto de laboratorio para la búsqueda de los anticuerpos anti-PF4 y así poder lograr el diagnóstico preciso del desorden anti-PF4.

Declaración de conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Werfen Colombia por concepto de conferencias y actividades educativas.

Bibliografía

1. Ji, Y., Zhang, Q., Li, H., Chen, L., Wu, Y., & Lin, S. (2025). Platelet Factor 4: A Mysterious Chemokine in Inflammatory Regulation Diseases. Journal of inflammation research, 18, 4481–4495. https://doi.org/10.2147/JIR.S504673
2. Preece, M. V., Pathak, D. V., Laffan, M., & Arachchillage, D. J. (2025). Anti-PF4 disorders: Pathogenesis, diagnosis and treatment. British journal of haematology, 207(3), 709–722. https://doi.org/10.1111/bjh.20216
3. Greinacher, A., & Warkentin, T. E. (2023). Thrombotic anti-PF4 immune disorders: HIT, VITT, and beyond. Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2023(1), 1–10. https://doi.org/10.1182/hematology.2023000503
4. Warkentin T. E. (2026). Classification of Platelet-Activating Anti-Platelet Factor 4 Disorders. International journal of laboratory hematology, 48(2), 259–271. https://doi.org/10.1111/ijlh.14486
5. Warkentin, T. E., & Greinacher, A. (2023). Laboratory Testing for Heparin-Induced Thrombocytopenia and Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia Antibodies: A Narrative Review. Seminars in thrombosis and hemostasis, 49(6), 621–633. https://doi.org/10.1055/s-0042-1758818
6. Favaloro, E. J., Pasalic, L., Henry, B., & Lippi, G. (2022). Laboratory testing for platelet factor 4 antibodies: differential utility for diagnosis/exclusion of heparin induced thrombocytopenia versus suspected vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. Pathology, 54(3), 254–261. https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.10.008
7. Warkentin, T. E., & Greinacher, A. (2026). Platelet-Activating Anti-Platelet Factor 4 Disorders. The New England journal of medicine, 10.1056/NEJMra2502459. Advance online publication. https://doi.org/10.1056/NEJMra2502459
8. Scully, M., & Lester, W. A. (2024). Demystifying autoimmune HIT: what it is, when to test, and how to treat. Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2024(1), 403–408. https://doi.org/10.1182/hematology.2024000565

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

Manejo clínico de los síndromes de trombosis y trombocitopenia mediados por anticuerpos anti FP4

Clinical Management of Anti-PF4 Antibody-Mediated Thrombosis and Thrombocytopenia Syndromes

Veronica Privitera.

Sección Hematología. Hospital Italiano de Buenos Aires; Argentina

veronica.privitera@hospitalitaliano.org.ar

EDUCACIONAL ISTH III. SINDROMES DE TROMBOSIS Y TROMBOCITOPENIA MEDIADOS POR ANTICUERPOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 315-323, 2026

Palabras claves: Anticuerpos anti-PF4;
Trombocitopenia inducida por heparina;
Trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas.

Keywords: Anti-PF4 antibodies;
Heparin-induced thrombocytopenia;
Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia.

1. Introducción

Los anticuerpos dirigidos contra el factor plaquetario 4 (FP4) pueden causar síndromes graves, caracterizados por activación plaquetaria, trombocitopenia y trombosis. La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) constituye el prototipo de estos trastornos y, durante décadas, representó el principal modelo para comprender la respuesta inmune patológica contra el FP4. Sin embargo, el reconocimiento de presentaciones atípicas de HIT y, más recientemente, la identificación de la trombocitopenia y trombosis inmune inducida por vacunas (VITT), ampliaron considerablemente este paradigma[1,2].

En los últimos años, el espectro de los trastornos mediados por anticuerpos anti-PF4 se amplió aún más con la descripción de síndromes asociados a infecciones virales y de formas crónicas vinculadas a gammapatías monoclonales. Estos hallazgos consolidaron el concepto de un grupo heterogéneo de trastornos mediados por anticuerpos anti-FP4 activadores de plaquetas, que pueden desarrollarse en contextos clínicos diversos y aun en ausencia de exposición a heparina[1,3].

El reconocimiento de estas entidades y de sus diferentes fenotipos tiene implicancias directas para el diagnóstico y el tratamiento. En esta revisión se abordarán la clasificación, presentación clínica, diagnóstico y manejo de los principales síndromes de trombosis y trombocitopenia mediados por anticuerpos anti-FP4.

2. FP4 y bases fisiopatológicas de los síndromes anti-FP4

El factor plaquetario 4 (FP4, CXCL4) es una quimiocina catiónica almacenada en los gránulos alfa de las plaquetas y liberada durante su activación. Se organiza en tetrámeros y, debido a su elevada carga positiva, interactúa con moléculas de carga negativa o polianiones. Esta propiedad favorece la formación de complejos inmunes capaces de inducir activación celular y constituye un elemento central

en la fisiopatología de los trastornos mediados por anticuerpos anti-FP4[2,4].

No todos los anticuerpos anti-FP4 son patogénicos. Greinacher y colaboradores propusieron clasificarlos en tres tipos según su capacidad de activar plaquetas y su relación con los polianiones: **tipo 1**, no activadores de plaquetas y sin relevancia patológica; **tipo 2,** activadores de plaquetas que reconocen complejos FP4/polianión y son característicos de la HIT clásica; y **tipo 3**, capaces de unirse al FP4 y activar plaquetas en ausencia de heparina, inicialmente caracterizados en VITT. En algunos trastornos, particularmente aHIT y SpHIT, pueden coexistir propiedades correspondientes a anticuerpos tipo 2 y tipo 3[4].

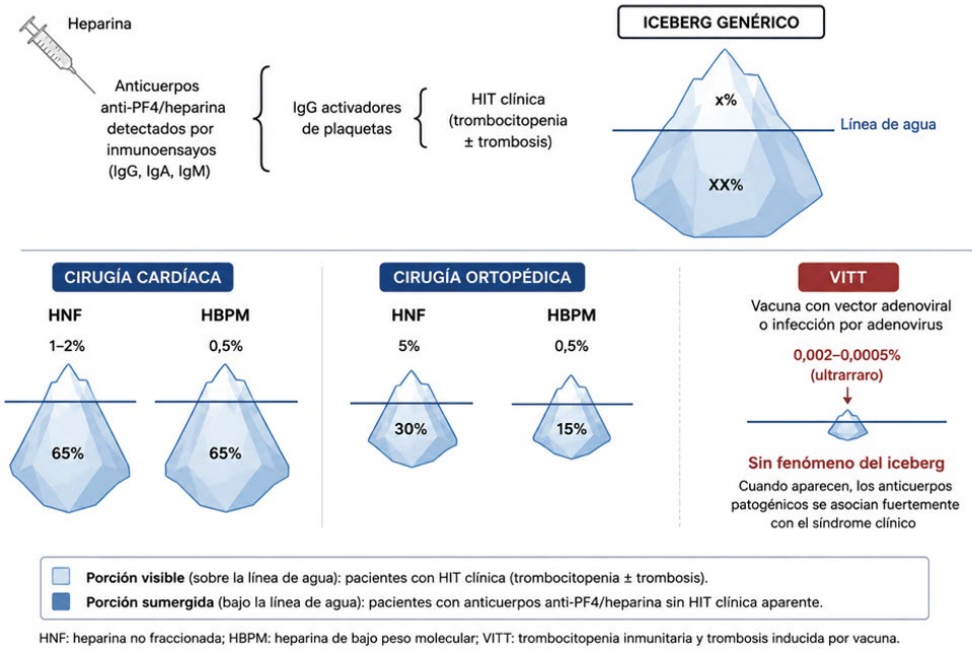
En la HIT clásica, la unión de heparina al FP4 induce cambios conformacionales que exponen nuevos epítopos y favorecen la formación de complejos multimoleculares FP4/heparina/IgG. Estos complejos activan las plaquetas a través de los receptores FcγRIIa, generando mayor liberación de FP4 y amplificación de la respuesta. La activación concomitante de monocitos, neutrófilos y células endoteliales favorece la generación de trombina y contribuye al marcado estado protrombótico característico de estos síndromes[1,2].

En la HIT clásica, la relación entre la formación de anticuerpos anti-FP4/heparina y el desarrollo de enfermedad clínica se representa mediante el denominado **"modelo del iceberg"**. La formación de anticuerpos luego de la exposición a heparina es relativamente frecuente, pero la mayoría no produce activación celular; solo una pequeña proporción corresponde a IgG activadoras de plaquetas capaces de producir HIT clínica. Por lo tanto, la presencia de antcuerpos anti-FP4/heparina no equivale por sí sola al diagnóstico de HIT[1,4].

Este modelo no parece aplicable a VITT. A diferencia de HIT, donde la respuesta inmune anti-FP4 es relativamente frecuente pero solo produce enfermedad en un subgrupo, VITT representa una respuesta inmune ultra rara pero altamente patogénica. Los anticuerpos de VITT reconocen una región diferente del FP4, correspondiente al sitio de unión a heparina, y pueden formar complejos y activar plaquetas sin necesidad de heparina[1].

La distinción entre estos diferentes anticuerpos constituye una de las bases para comprender el espectro actual de los trastornos anti-FP4 y sus diferentes fenotipos clínicos.

Figura 1. Modelo del iceberg de la respuesta inmune anti-FP4 en HIT y su contraste con VITT. En HIT, la formación de anticuerpos anti-FP4/heparina es relativamente frecuente, pero solo una pequeña proporción corresponde a anticuerpos IgG activadores de plaquetas capaces de producir enfermedad clínica. En VITT, por el contrario, la respuesta inmune patogénica es ultrarrara y no se observa el fenómeno del iceberg. **Adaptado de Warkentin y Greinacher[1].**



3. Clasificación actual de los síndromes mediados por anticuerpos anti-FP4

El espectro de trastornos mediados por anticuerpos anti-FP4 se ha ampliado considerablemente en los últimos años. La clasificación actual integra el desencadenante, las características de los anticuerpos y, especialmente, el fenotipo clínico. Desde una perspectiva clínica, estos trastornos pueden dividirse en formas agudas, que incluyen los síndromes HIT/HIT-like y VITT/VITT-like, y formas crónicas, recientemente reconocidas[1].

Entre los trastornos HIT/HIT-like se incluyen la HIT clásica, asociada a exposición a heparina y mediada por anticuerpos activadores dependientes de heparina; la HIT autoinmune (aHIT), también relacionada temporalmente con la exposición a heparina, pero caracterizada por anticuerpos con propiedades de activación plaquetaria tanto dependientes como independientes de heparina; y la HIT espontánea (SpHIT), que presenta características clínicas y serológicas similares a aHIT pero ocurre sin una exposición próxima a heparina. Esta última se ha descripto principalmente luego de cirugía de reemplazo articular, especialmente de rodilla, aunque también existen formas asociadas a infecciones o sin un desencadenante identificado[1,5].

Los trastornos VITT/VITT-like comprenden VITT clásica, inicialmente reconocida luego de la administración de vacunas contra SARS-CoV-2 basadas en vectores adenovirales, y cuadros similares no relacionados con la vacunación. Entre estos últimos, la infección natural por adenovirus constituye el desencadenante posviral mejor caracterizado, con anticuerpos prácticamente idénticos a los observados en VITT posvacunal. También se han comunicado, de manera mucho más infrecuente, trastornos VITT-like asociados a otros virus, como citomegalovirus (CMV) y virus sincicial respiratorio (RSV)[1,3].

Finalmente, el reconocimiento de trastornos anti-FP4 crónicos ha ampliado aún más este espectro. La entidad mejor caracterizada es la gammapatía monoclonal de significancia trombótica VITT-like (VITT-like MGTS), en la cual una proteína monoclonal con actividad anti-FP4 puede producir trombocitopenia persistente o intermitente y eventos trombóticos recurrentes, incluso durante una anticoagulación adecuada. También se ha comunicado un trastorno anti-FP4 autoinmune crónico sin una proteína monoclonal identificable[1,3].

4. HIT clásica

La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es el prototipo de los trastornos trombóticos mediados por anticuerpos anti-FP4. Su incidencia varía considerablemente según el tipo de heparina y la población expuesta. El riesgo es mayor con heparina no fraccionada (HNF) que con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), con una frecuencia de HIT hasta 10 veces menor con estas últimas. Es más frecuente en pacientes quirúrgicos que en pacientes médicos, particularmente luego de cirugía ortopédica y cardíaca, y también se ha descripto un riesgo elevado en pacientes sometidos a soporte circulatorio mecánico, como ECMO o dispositivos de asistencia ventricular. En contraste, la HIT es infrecuente durante el embarazo[1,2].

La HIT clásica se produce como consecuencia de la formación de anticuerpos IgG activadores de plaquetas dirigidos contra complejos FP4/heparina. La presentación típica ocurre entre los 5 y 10 días del inicio de la heparina y se caracteriza por una caída del recuento plaquetario ≥50% respecto del valor máximo previo, aun cuando el nadir permanezca dentro del rango normal. En pacientes con exposición reciente a heparina y anticuerpos circulantes puede observarse una caída rápida del recuento luego de la reexposición. La trombocitopenia suele ser moderada y los recuentos extremadamente bajos son poco frecuentes[1,2].

La principal complicación clínica es la trombosis, que puede preceder, coincidir o aparecer después de la trombocitopenia. Predominan los eventos venosos, particularmente la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, aunque también pueden ocurrir trombosis arteriales y microvasculares. Entre las localizaciones menos frecuentes se encuentran las venas suprarrenales y mesentéricas y los senos venosos cerebrales. Otras manifestaciones características incluyen la necrosis cutánea en los sitios de inyección y las reacciones sistémicas agudas luego de la administración de un bolo de heparina[1,2].

La magnitud y temporalidad de la caída plaquetaria, la presencia de trombosis u otras manifestaciones características y la existencia de causas alternativas de trombocitopenia constituyen la base del score de las 4T, utilizado para estimar la probabilidad clínica pretest. Ante una probabilidad intermedia o alta, la heparina debe suspenderse e iniciarse anticoagulación con un fármaco no heparínico mientras se completa la evaluación diagnóstica[6].

Tabla 1. Clasificación de los síndromes trombóticos y trombocitopénicos mediados por anticuerpos anti-PF4

Entidad	Desencadenante / contexto	Características clínicas distintivas	Características de los anticuerpos
HIT clásica	Exposición a heparina, típicamente 5–10 días antes. Mayor riesgo con heparina no fraccionada que con heparina de bajo peso molecular.	Trombocitopenia, con o sin trombosis venosa o arterial. El recuento plaquetario habitualmente se recupera tras suspender la heparina.	Anticuerpos anti-PF4/heparina con activación plaquetaria dependiente de heparina.
HIT autoinmune (aHIT)	Exposición a heparina; puede ocurrir incluso tras exposiciones mínimas (heparin flush). Excepcionalmente puede asociarse a fondaparinux.	Incluye HIT de inicio tardío, HIT persistente e HIT inducida por heparin flush. Suele asociarse a trombocitopenia más grave o prolongada y alto riesgo trombótico.	Anticuerpos anti-PF4 con propiedades de activación plaquetaria dependientes e independientes de heparina.
HIT espontánea (SpHIT)	Ausencia de exposición previa a heparina. Descripta especialmente luego de cirugía ortopédica, sobre todo artroplastia de rodilla.	Síndrome clínico similar a HIT/aHIT, con trombocitopenia y trombosis, sin exposición precedente a heparina.	Anticuerpos tipo aHIT, con activación plaquetaria independiente de heparina; pueden conservar reactividad dependiente de heparina.
VITT clásica	Vacunas con vector adenoviral, principalmente ChAdOx1 nCoV-19 y Ad26. COV2.S; casos excepcionales comunicados con Gam-COVID-Vac (Sputnik V).	Inicio habitualmente 5–30 días después. Trombocitopenia, dímero D marcadamente elevado y trombosis, frecuentemente cerebral, esplácnica o multiterritorial.	Anticuerpos anti-PF4 altamente activadores, independientes de heparina y con características diferentes de los anticuerpos de HIT.
VITT posviral	Principalmente infección natural por adenovirus. Se han comunicado cuadros mucho más infrecuentes asociados a CMV y RSV.	Fenotipo similar a VITT clásica, con trombocitopenia, marcada activación de la coagulación y trombosis potencialmente grave, incluso en sitios inusuales.	En adenovirus, anticuerpos esencialmente iguales a los de VITT posvacunal. En otros virus, los anticuerpos pueden presentar características diferentes.
VITT-like MGTS	Gammapatía monoclonal; en los casos mejor caracterizados, proteína monoclonal IgG con actividad anti-PF4.	Curso crónico. Trombocitopenia persistente o intermitente y trombosis recurrentes, incluso bajo anticoagulación adecuada. Se ha descripto en pacientes relativamente jóvenes.	Proteína monoclonal con actividad anti-PF4 y capacidad persistente de activar plaquetas.

A diferencia de las formas autoinmunes, en la HIT clásica la activación plaquetaria es dependiente de heparina y el trastorno es habitualmente autolimitado. Tras la suspensión de la heparina y el inicio de una anticoagulación adecuada, el recuento plaquetario se recupera dentro de los 7 días en aproximadamente el 90% de los pacientes, aunque en una pequeña proporción la recuperación completa puede requerir varias semanas. La persistencia o progresión de la trombocitopenia y/o de la trombosis debe hacer considerar una forma de HIT autoinmune[1,4]. Los anticuerpos de HIT son también transitorios. En una serie de 144 pacientes, la mediana de tiempo hasta su negativización fue de 50 días mediante SRA y 85 días mediante inmunoensayo antigénico, reflejando la mayor persistencia de anticuerpos detectables por inmunoensayo respecto de aquellos con capacidad de activar plaquetas. Esta característica tiene relevancia clínica ante la eventual necesidad de una nueva exposición a heparina[7].

5. HIT autoinmune

La HIT autoinmune (aHIT) comprende un grupo de presentaciones atípicas y generalmente más graves de HIT que ocurren en relación con una exposición a heparina. Su característica distintiva es la presencia de anticuerpos anti-FP4 con propiedades de activación plaquetaria tanto dependientes como

independientes de heparina. Esta última permite que el proceso continúe aun después de suspender el fármaco y explica algunas de sus manifestaciones características, como el inicio tardío, la trombocitopenia persistente o la progresión de la trombosis[4,8].
Clínicamente, la aHIT suele presentar un curso más grave que la HIT clásica, con trombocitopenia más profunda, mayor frecuencia de trombosis y recuperación plaquetaria más prolongada. La frecuencia de trombosis puede alcanzar hasta el 90% en algunas series y pueden observarse trombosis simultáneas en múltiples territorios, eventos arteriales, trombosis microvascular y coagulación intravascular diseminada (CID). La hipofibrinogenemia puede acompañar a las formas graves como expresión de la intensa activación de la coagulación[8,9].
Dentro del espectro de aHIT se reconocen diferentes fenotipos clínicos. La HIT de inicio tardío (delayed-onset HIT) se caracteriza por trombocitopenia que comienza o empeora luego de haber suspendido la heparina, pudiendo acompañarse de trombosis progresiva. La HIT persistente o refractaria se caracteriza por la persistencia de la trombocitopenia durante más de una semana después de retirar la heparina, en contraste con la recuperación habitualmente más rápida de la HIT clásica. La HIT asociada a flush de heparina puede ocurrir luego de exposiciones pequeñas o intermitentes, como las utilizadas para mantener la permeabilidad de catéteres vasculares[4,8,10].
Otro fenotipo infrecuente es la HIT asociada a fondaparinux. Aunque este fármaco se utiliza habitualmente como alternativa anticoagulante en HIT y presenta un riesgo muy bajo de inducirla, se han comunicado casos excepcionales con características de aHIT y activación plaquetaria independiente de heparina. La relación causal no siempre resulta clara, particularmente en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla, en quienes la propia cirugía podría actuar como desencadenante[4,8].
El reconocimiento de aHIT tiene importantes implicancias terapéuticas. Debido a la capacidad de los anticuerpos de continuar activando plaquetas independientemente de la presencia de heparina, la suspensión de esta y la anticoagulación no heparínica pueden resultar insuficientes para controlar el estado protrombótico. En pacientes con enfermedad grave, trombocitopenia persistente o progresión de la trombosis, la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en altas dosis permite inhibir la activación plaquetaria mediada por FcγRIIa. En casos graves y refractarios puede considerarse el recambio plasmático[8,12].

6. HIT espontánea

La HIT espontánea (SpHIT) es un trastorno anti-FP4 infrecuente, clínica y serológicamente similar a la HIT autoinmune, pero que ocurre sin exposición previa a heparina. Los anticuerpos presentan capacidad de activar plaquetas en ausencia de heparina y características más próximas a los anticuerpos de aHIT que a los de VITT, lo que sustenta su inclusión dentro del espectro HIT/HIT-like[5].
La forma mejor caracterizada ocurre después de cirugía ortopédica, particularmente luego de artroplastia total de rodilla. Su mayor frecuencia después de cirugía de rodilla que de cadera podría relacionarse con el uso del torniquete y la lesión por isquemia-reperfusión. Se ha propuesto que este fenómeno favorece la liberación de polianiones endógenos derivados del daño celular, capaces de interactuar con FP4 y desencadenar la respuesta inmune. La mayor frecuencia de seroconversión anti-FP4 después de artroplastia de rodilla que de cadera, incluso en ausencia de exposición a heparina, apoya esta hipótesis[5].
El fenotipo clínico suele ser grave, con trombocitopenia marcada y una elevada carga trombótica. Predominan la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar; en los casos posortopédicos también se ha descripto trombosis de las venas suprarrenales, con necrosis o hemorragia suprarrenal secundaria y potencial desarrollo de insuficiencia suprarrenal[5].
Históricamente, también se describió una forma denominada "SpHIT médica", asociada a infecciones o sin un desencadenante reconocible. Sin embargo, el posterior reconocimiento de los trastornos VITT/VITT-like permitió reclasificar algunos cuadros posinfecciosos previamente considerados SpHIT. Por lo tanto, ante un síndrome trombótico-trombocitopénico espontáneo, la ausencia de exposición a heparina no resulta suficiente para distinguir SpHIT de un trastorno VITT-like[1,5].
El tratamiento se basa en anticoagulación no heparínica y, particularmente en las formas graves, IVIG en altas dosis, debido a la capacidad de los anticuerpos de mantener la activación plaquetaria en ausencia de heparina[8].

7. VITT

La trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas (VITT) fue reconocida en 2021 como un síndrome trombótico-trombocitopénico mediado por anticuerpos anti-FP4, asociado principalmente a vacunas contra SARS-CoV-2 basadas en vectores adenovirales. La asociación fue establecida fundamentalmente con ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford–AstraZeneca) y Ad26.COV2.S (Janssen). También se comunicaron casos excepcionales luego de otras vacunas con vectores adenovirales, incluida Gam-COVID-Vac (Sputnik V), con casos reportados en Argentina[3,12].

El cuadro ocurre típicamente entre 5 y 30 días después de la vacunación; en los criterios diagnósticos se contempla una ventana de hasta 42 días cuando la presentación es una trombosis venosa profunda o embolia pulmonar aislada[13]. Una característica distintiva de VITT es la elevada frecuencia de trombosis en territorios inusuales, particularmente la trombosis de senos venosos cerebrales (CVST) y la trombosis venosa esplácnica. También pueden observarse trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y eventos arteriales, y es frecuente el compromiso simultáneo de múltiples territorios. La CVST puede asociarse a hemorragia intracraneal secundaria y constituye una de las presentaciones más graves de la enfermedad. En las primeras series, la mortalidad fue cercana al 40–50%, aunque disminuyó sustancialmente con el reconocimiento precoz del síndrome y la introducción de estrategias terapéuticas específicas[3,13].

Los síntomas iniciales dependen del territorio comprometido e incluyen cefalea intensa y persistente, síntomas neurológicos, dolor abdominal, disnea, dolor torácico o edema de miembros. La presencia de estos síntomas durante el período de riesgo, particularmente cuando se acompañan de trombocitopenia, debe motivar la evaluación inmediata de VITT[13].

Desde el punto de vista hematológico, VITT se caracteriza por trombocitopenia, elevación marcada del dímero D y, en los cuadros más graves, disminución del fibrinógeno y coagulación intravascular diseminada. La trombocitopenia puede no estar presente inicialmente, por lo que una caída significativa respecto del recuento basal en un paciente con un cuadro clínico compatible puede representar una fase temprana de la enfermedad. La combinación de la temporalidad característica, las manifestaciones clínicas y estas alteraciones permite establecer la sospecha diagnóstica, que se completa con la demostración de anticuerpos anti-FP4. Las particularidades de los métodos diagnósticos se abordarán posteriormente de manera conjunta para los distintos síndromes anti-FP4[3,13].

El reconocimiento precoz es fundamental, ya que VITT puede presentar una evolución rápidamente progresiva. Ante una sospecha clínica alta, el tratamiento no debe demorarse a la espera de la confirmación diagnóstica. La inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en altas dosis (1 g/kg/día durante 2 días) inhibe la activación plaquetaria mediada por FcγRIIa y constituye uno de los pilares del tratamiento, asociada a anticoagulación terapéutica. En los cuadros graves o refractarios puede considerarse el recambio plasmático[13].

Inicialmente se recomendó evitar la heparina debido a las similitudes de VITT con HIT y utilizar anticoagulantes no heparínicos. Aunque estos continúan siendo generalmente preferidos, la evidencia disponible no demuestra que la exposición a heparina empeore la evolución clínica de VITT. Por lo tanto, su uso no se considera una contraindicación absoluta cuando no se dispone de alternativas adecuadas[1].

8. VITT posviral

El reconocimiento de VITT asociado a la vacunación permitió identificar posteriormente síndromes trombóticos-trombocitopénicos mediados por anticuerpos anti-FP4 en asociación con infecciones virales y en ausencia de vacunación reciente. El desencadenante mejor caracterizado es la infección natural por adenovirus, aunque se han comunicado excepcionalmente cuadros similares asociados a otros virus[1].

Los primeros casos asociados a infección por adenovirus fueron comunicados en 2023 y se caracterizaron por trombocitopenia, trombosis y anticuerpos anti-FP4 activadores de plaquetas con características similares a los observados en VITT clásica. Estudios posteriores demostraron que los anticuerpos generados luego de la infección natural por adenovirus presentan características moleculares prácticamente idénticas a los inducidos por las vacunas con vectores adenovirales, lo que apoya la existencia de una respuesta inmune común[1].

También se han comunicado, de manera mucho más infrecuente, trastornos VITT-like luego de infecciones por citomegalovirus (CMV) y virus sincicial respiratorio (RSV). En estos casos, los anticuerpos pueden presentar características diferentes de los observados en VITT asociado a adenovirus, lo que sugiere que otras infecciones virales pueden desencadenar excepcionalmente síndromes clínicamente similares a través de mecanismos inmunológicos diferentes[1].

Clínicamente, estos cuadros presentan un fenotipo semejante a VITT, con trombocitopenia, marcada activación de la coagulación y trombosis potencialmente grave, que puede comprometer múltiples territorios y presentarse en localizaciones inusuales. Por lo tanto, un trastorno mediado por anticuerpos anti-FP4 debe considerarse ante la asociación de trombocitopenia y trombosis luego de una infección viral, aun en ausencia de exposición reciente a heparina o vacunación con vectores adenovirales[1].

Debido a la rareza de estos cuadros, la evidencia terapéutica es limitada y el manejo se extrapola de VITT clásica, con IVIG en altas dosis y anticoagulación terapéutica y, en los casos graves o refractarios, consideración de recambio plasmático[1].

9. Trastornos anti-FP4 crónicos: VITT-like MGTS

A diferencia de HIT y VITT, que son trastornos agudos y habitualmente autolimitados, recientemente se han reconocido formas crónicas mediadas por anticuerpos anti-FP4. La entidad mejor caracterizada es la gammapatía monoclonal de significancia trombótica VITT-like (VITT-like MGTS), en la cual una proteína monoclonal, de tipo IgG en los casos descriptos, presenta actividad anti-FP4 con capacidad de activar plaquetas y generar un estado protrombótico persistente[1,14].

Los pacientes pueden presentar trombocitopenia crónica, progresiva o intermitente, con descensos más marcados del recuento plaquetario coincidiendo con los episodios trombóticos. Una característica particularmente importante es la aparición de trombosis recurrentes a pesar de una anticoagulación adecuada, que pueden comprometer territorios venosos o arteriales y presentarse en localizaciones inusuales[14].

Varios de los casos descriptos ocurrieron en pacientes relativamente jóvenes, entre los 30 y 50 años, una edad poco habitual para las gammapatías monoclonales. La gravedad del cuadro trombótico no parece estar determinada por la concentración de la proteína monoclonal, sino por su actividad protrombótica. Esta discordancia entre una pequeña carga de proteína monoclonal y una elevada actividad clínica explica el concepto de "significancia trombótica"[14].

Desde el punto de vista clínico, esta entidad debe considerarse ante trombosis recurrentes o inusuales a pesar de una anticoagulación adecuada, especialmente cuando se acompañan de trombocitopenia crónica o intermitente. La coincidencia entre una caída del recuento plaquetario y la aparición de nuevos eventos trombóticos constituye una pista diagnóstica particularmente sugestiva[14].

El tratamiento constituye un desafío, ya que la anticoagulación aislada puede resultar insuficiente. La IVIG en altas dosis puede reducir la activación plaquetaria y producir una mejoría transitoria, pero el carácter crónico del trastorno puede requerir estrategias dirigidas al clon responsable de la proteína monoclonal. También se han comunicado respuestas favorables con ibrutinib[14].

Además de VITT-like MGTS, se ha comunicado un trastorno anti-FP4 autoinmune crónico sin proteína monoclonal detectable, caracterizado por trombocitopenia y un estado protrombótico persistente, lo que sugiere que el espectro de los trastornos anti-FP4 crónicos podría extenderse más allá de las formas asociadas a gammapatía monoclonal[1].

10. Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de los trastornos mediados por anticuerpos anti-FP4 requiere integrar el contexto clínico con la detección de anticuerpos anti-FP4. En la HIT clásica, la evaluación debe comenzar con la estimación de la probabilidad clínica pretest mediante el score de las 4T. Un puntaje bajo permite excluir HIT con elevado valor predictivo negativo y evita la realización innecesaria de pruebas de laboratorio, mientras que ante una probabilidad intermedia o alta está indicada la evaluación mediante inmunoensayos. Los inmunoensayos detectan la presencia de anticuerpos, mientras que los ensayos funcionales demuestran su capacidad de activar plaquetas y permiten caracterizar su comportamiento en presencia o ausencia de heparina. Estos últimos constituyen una herramienta fundamental para la confirmación y caracterización de los distintos trastornos anti-FP4, aunque su disponibilidad se encuentra limitada a laboratorios especializados[6].

Los diferentes inmunoensayos anti-FP4 no son intercambiables. En la HIT clásica, los anticuerpos reconocen complejos formados por FP4 y heparina/polianiones y pueden ser detectados tanto mediante ELISA FP4/polianión como por inmunoensayos rápidos comerciales. Estos últimos están diseñados para detectar los anticuerpos característicos de HIT y presentan la ventaja de un rápido tiempo de respuesta[1].

En VITT, en cambio, los anticuerpos reconocen una región diferente del FP4, correspondiente al sitio de unión a heparina, y los inmunoensayos rápidos comerciales utilizados habitualmente para HIT no detectan adecuadamente estos anticuerpos. Los ELISA FP4/polianión en microplaca, en cambio, pueden detectar tanto anticuerpos de HIT como de VITT/VITT-like. Por este motivo, un inmunoensayo rápido negativo no permite excluir VITT/VITT-like y, ante la sospecha clínica, debe realizarse un ELISA anti-FP4[1,14].

Los ensayos funcionales permiten confirmar la capacidad de los anticuerpos de activar plaquetas y evaluar su dependencia de heparina o FP4. Mientras que en la HIT clásica la activación es predominantemente dependiente de heparina, los anticuerpos presentes en aHIT, SpHIT y VITT/VITT-like pueden producir activación plaquetaria independiente de heparina. Estas pruebas requieren metodologías complejas y experiencia específica, por lo que se realizan únicamente en laboratorios especializados o de referencia. Esta limitada accesibilidad constituye una dificultad relevante para la confirmación y caracterización de los trastornos anti-FP4 atípicos; actualmente, estas pruebas no se encuentran disponibles en Argentina.

Las características de los diferentes inmunoensayos y ensayos funcionales, así como sus algoritmos de utilización e interpretación, se desarrollan en detalle en el artículo dedicado al diagnóstico de laboratorio de los trastornos anti-FP4 de esta edición.

11. Tratamiento

El tratamiento de los trastornos mediados por anticuerpos anti-FP4 se basa en dos estrategias principales: controlar el estado protrombótico mediante anticoagulación e inhibir la activación plaquetaria mediada por anticuerpos en los fenotipos con activación independiente de heparina. Debido a la rareza y al reconocimiento reciente de muchas de estas entidades, la evidencia terapéutica específica es limitada y su manejo se ha basado en gran medida en la experiencia adquirida en HIT, incorporándose posteriormente estrategias específicas de acuerdo con las características de cada síndrome[1].

En la HIT, la suspensión inmediata de toda exposición a heparina debe acompañarse del inicio de anticoagulación a dosis terapéuticas. Se recomiendan anticoagulantes no heparínicos, incluyendo los parenterales argatroban, bivalirudina y danaparoide, así como fondaparinux o anticoagulantes orales directos (DOAC), según la situación clínica. En pacientes clínicamente estables, los DOAC, particularmente rivaroxabán y apixabán, constituyen una alternativa cada vez más utilizada[6].

En Argentina, el manejo presenta una limitación particular: actualmente no se dispone de anticoagulantes parenterales no heparínicos como argatroban, bivalirudina o danaparoide, ni de fondaparinux. En consecuencia, los DOAC constituyen en muchos pacientes la principal alternativa no heparínica disponible. Esta situación resulta especialmente problemática en pacientes críticos, con inestabilidad hemodinámica, insuficiencia renal grave, imposibilidad de utilizar la vía oral o necesidad de procedimientos invasivos, en quienes habitualmente se preferiría un anticoagulante parenteral de vida media corta.

En VITT, inicialmente se recomendó evitar la heparina debido a sus similitudes con HIT y utilizar anticoagulantes no heparínicos. Aunque estos continúan siendo generalmente preferidos, la evidencia disponible no demuestra que la exposición a heparina empeore la evolución clínica. Por lo tanto, su uso no se considera una contraindicación absoluta cuando no se dispone de alternativas adecuadas[1].

En los fenotipos caracterizados por activación plaquetaria independiente de heparina, como aHIT, SpHIT y VITT/VITT-like, la anticoagulación puede resultar insuficiente para controlar el proceso. La inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en altas dosis (1 g/kg/día durante 2 días) inhibe la activación plaquetaria mediada por FcγRIIa y adquiere particular relevancia ante trombocitopenia significativa, trombosis progresiva o enfermedad grave. En los casos graves o refractarios puede considerarse el recambio plasmático[1,8,13].

La transfusión profiláctica de plaquetas debe evitarse debido al intenso estado protrombótico. Sin embargo, puede estar indicada ante una hemorragia grave

o cuando sea necesaria la realización de un procedimiento urgente con elevado riesgo hemorrágico[6]. Las formas crónicas, particularmente VITT-like MGTS, requieren un enfoque diferente. La anticoagulación aislada puede resultar insuficiente y la respuesta a IVIG ser transitoria, por lo que pueden requerirse estrategias dirigidas contra el clon responsable de la proteína monoclonal. También se han comunicado respuestas favorables con ibrutinib[14].

12. Conclusiones

Los trastornos trombóticos y trombocitopénicos mediados por anticuerpos anti-FP4 constituyen un espectro en continua expansión. A partir del paradigma establecido por la HIT se reconocieron formas autoinmunes y espontáneas y, más recientemente, VITT amplió este espectro, seguido por la identificación de síndromes VITT-like asociados a infecciones y formas crónicas vinculadas a gammapatías monoclonales. Estos hallazgos demuestran que los anticuerpos anti-FP4 patogénicos pueden surgir en contextos clínicos diversos y aun en ausencia de exposición a heparina.

El reconocimiento del fenotipo clínico y la adecuada selección e interpretación de los métodos diagnósticos son fundamentales para identificar estas entidades y orientar precozmente el tratamiento.

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

Bibliografía

1. Warkentin TE. Classification of platelet-activating anti-platelet factor 4 disorders. Int J Lab Hematol 2026; 48:259-271.
2. Preece MV, Pathak DV, Laffan M y col. Anti-PF4 disorders: pathogenesis, diagnosis and treatment. Br J Haematol 2025; 207:709-722.
3. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE y col. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med 2021; 384:2092-2101.
4. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2017; 15:2099-2114.
5. Warkentin TE, Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Thromb Res 2021; 204:40-51.
6. Cuker A, Arepally GM, Chong BH y col. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv 2018; 2:3360-3392.
7. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2001; 344:1286-1292.
8. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2017; 15:2099-2114.
9. Scully M, Lester WA. Demystifying autoimmune HIT: what it is, when to test, and how to treat. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. [año y páginas del artículo].
10. Mian H, Warkentin TE, Sheppard JI y col. Autoimmune HIT due to apheresis catheter heparin flushes for stem cell harvesting before autotransplantation for myeloma. Blood 2017; 130:1679-1682.
11. Bavli N, Christensen B, Sarode R y col. Therapeutic plasma exchange in severe refractory autoimmune heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis. Br J Haematol 2022; 196:e44-e47.
12. Herrera-Comoglio R, Lane S. Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis after the Sputnik V vaccine. N Engl J Med 2022; 387:1431-1432.
13. Pavord S, Scully M, Hunt BJ y col. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med 2021; 385:1680-1689.
14. Wang JJ, Warkentin TE, Schönborn L y col. VITT-like monoclonal gammopathy of thrombotic significance. N Engl J Med 2025; 392:995-1005.

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

El laboratorio en enfermedad de Von Willebrand: solución o parte del problema

The laboratory in von Willebrand disease: solution or part of the problem

Santiago Castera.

Academia Nacional de Medicina (IIHEMA), Departamento de Hemostasia y Trombosis, CABA, Argentina.

casterasantiago@gmail.com

EDUCACIONAL ISTH SESIÓN IV - ENF. DE VON WILLEBRAND

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 324-329, 2026

Palabras claves: Enfermedad de von Willebrand, Diagnóstico de laboratorio, Medicina de precisión.

Keywords: von Willebrand Disease, Laboratory diagnosis, Precision medicine.

Introducción

El factor de von Willebrand (VWF) es una glicoproteína plasmática multimérica fundamental para la hemostasia primaria. Al producirse una lesión vascular, el VWF se une al colágeno subendotelial expuesto, adopta una conformación fibrilar por efecto del cizallamiento sanguíneo y recluta plaquetas mediante la interacción de su dominio A1 con la glicoproteína GPIbα. En la hemostasia secundaria, transporta y protege al factor VIII (FVIII), dirigiéndolo hacia el sitio de la lesión y prolongando su vida media circulante.

Su distribución multimérica —multímeros de alto (HMWM), intermedio y bajo peso molecular— determina su funcionalidad: a mayor tamaño, mayor afinidad por el colágeno y las plaquetas. Los glicanos regulan su vida media; de ahí que el grupo sanguíneo O se asocie con niveles plasmáticos aproximadamente un 25% inferiores, probablemente por un mecanismo de depuración acelerada aún no completamente esclarecido[1].

La enfermedad de von Willebrand (VWD) es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente (prevalencia estimada entre 1/100 y 1/1000), con herencia mayoritariamente autosómica dominante, aunque existen formas recesivas y adquiridas[2]. Se manifiesta principalmente por sangrado mucocutáneo (epistaxis, menorragia, gingivorragia) y se clasifica en:

- **Tipo 1 (VWD1):** deficiencia cuantitativa parcial, ya sea por alteración sintética o depuración acelerada (VWD1C).
- **Tipo 2 (VWD2):** defectos cualitativos, subdivididos en:
  - **2A:** alteración en la multimerización (VWD2A-I) o aumento de la proteólisis por ADAMTS13 (VWD2A-II), con pérdida de multímeros de peso intermedio y alto.
  - **2B:** unión espontánea a plaquetas que acelera la proteólisis y reduce los HMWM; puede asociarse trombocitopenia.
  - **2M:** disminución de afinidad por GPIbα o colágeno, con distribución multimérica normal.
  - **2N:** reducida afinidad por FVIII, que disminuye su vida media y concentración plasmática.
- **Tipo 3 (VWD3):** ausencia virtual total del factor.

El VWD1 representa la mayoría de los casos; el VWD2, entre el 20% y el 30%. El reconocimiento del subtipo no es meramente académico: condiciona el tratamiento, la planificación quirúrgica y el consejo genético.

Como el VWF es reactante de fase aguda, sus niveles fluctúan con el ejercicio, el ciclo menstrual, el embarazo y procesos inflamatorios. Una sola muestra no permite confirmar ni descartar el diagnóstico, y la interpretación debe integrarse con la evaluación clínica del paciente mediante herramientas estandarizadas como el Bleeding Assessment Tool (BAT) de la ISTH.

Pruebas de Cribado

El abordaje inicial incluye el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), el tiempo de protrombina (TP), el recuento plaquetario y, opcionalmente, ensayos point-of-care como el PFA-100®/PFA-200®. El tiempo de sangría, históricamente utilizado, ha quedado obsoleto por su alta variabilidad interobservador y baja especificidad, aunque puede reconsiderarse en entornos con recursos analíticos limitados.

Estas pruebas orientan el estudio pero no son específicas para VWD. El APTT se prolonga solo cuando el FVIII está significativamente reducido (VWD2N, VWD3, VWD1 severo), por lo que un resultado normal no excluye la enfermedad. El recuento plaquetario puede estar disminuido en la VWD2B por secuestro plaquetario. Un tiempo de cierre prolongado en el PFA-100® sugiere VWD o defecto plaquetario, pero un resultado normal no excluye formas leves.

Pruebas Diagnósticas de Primer Nivel

Para confirmar o descartar la VWD, el panel básico comprende tres determinaciones plasmáticas: VWF:Ag (antígeno), Actividad de unión a plaquetas y FVIII:C. La guía ASH/ISTH/NHF/WFH 2021 recomienda este panel de tres pruebas, aunque algunos laboratorios incluyen adicionalmente la actividad de unión al colágeno (VWF:CBA) en su protocolo de primer nivel.

VWF:Ag

Se determina por enzimoinmunoensayo (ELISA), inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) o inmunoaglutinación de látex (LIA). Los ensayos ELISA y LIA ofrecen resultados comparables; el ELISA tiene menor límite de detección, mientras que el LIA automatizado presenta mejor coeficiente de variación y mayor eficiencia operativa, por lo que predomina en la práctica actual[2].

Es clave para detectar deficiencias cuantitativas (VWD1, VWD3), aunque no distingue entre ambas. Para el diagnóstico de VWD2, el cociente actividad/VWF:Ag <0,70 orienta hacia un defecto cualitativo[3].

Los valores de VWF:Ag <30 UI/dL establecen el diagnóstico de VWD; entre 30-50 UI/dL se define como "VWF bajo" (low VWF), cuya consideración como enfermedad depende de la clínica hemorrágica y es objeto de debate[3,4]. Es imprescindible considerar factores preanalíticos y grupo sanguíneo ABO al interpretar los resultados.

Actividad de Unión a Plaquetas

El VWF circula en conformación globular inactiva; tras la lesión vascular, el cizallamiento y la unión al colágeno subendotelial lo despliegan, exponiendo el dominio A1 para interactuar con la GPIbα plaquetaria. Los ensayos funcionales cuantifican esta interacción.

Cofactor de ristocetina (VWF:RCo) Descrito por Weiss en 1973, fue el estándar histórico. Mide la aglutinación de plaquetas fijadas inducida por ristocetina. Aunque en la actualidad existen versiones adaptadas a coagulómetros automatizados, su principal ventaja reside en la extensa base de datos retrospectiva acumulada. Sin embargo, presenta alta variabilidad intra e interlaboratorio (CV 13-23% en muestras normales, hasta 44% en valores bajos), límite de detección elevado (8-20 UI/dL) y falsos bajos por polimorfismos en el dominio A1 (p.D1472H, p.P1467S), particularmente frecuentes en población afroamericana[3,5]. Además, malclasifica aproximadamente la mitad de los casos de VWD2B y deja un 18% de pacientes en "zona gris" sin clasificar[6].

GPIbα recombinante (VWF:GP1bR) Emplea esferas recubiertas con fragmento recombinante de GPIbα wild-type y requiere ristocetina. Su adaptación a plataformas automatizadas (mediante turbidimetría o quimioluminiscencia) ha facilitado enormemente su incorporación en la rutina del laboratorio. Ofrece mayor sensibilidad y reproducibilidad que VWF:RCo, con mejor límite de detección[7]. No se afecta por el polimorfismo p.D1472H en algunas versiones

comerciales. Su limitación principal es que, al seguir dependiendo de ristocetina, permanece susceptible a variantes que alteren su sitio de unión. Los formatos ELISA pueden sobreestimar la actividad en VWD2B con pérdida de multímeros de alto peso molecular[8].

GPIbα mutada (VWF:GP1bM) Emplea una glicoproteína con mutaciones gain-of-function que permite la unión espontánea al VWF sin necesidad de ristocetina. Actualmente disponible en formatos altamente automatizados (como inmunoensayos de partículas de látex o LIA), destaca por ser el método con mayor precisión, menor CV y límite de detección más bajo (hasta 4 UI/dL), además de no verse afectado por polimorfismos de unión a ristocetina[9]. Las guías ASH/ISTH/NHF/WFH 2021 lo recomiendan como método de elección. No obstante, puede malclasificar más del 25% de pacientes con VWD2A, 2B y 3, y los formatos ELISA también sobreestiman valores en VWD2B sin multímeros de alto peso molecular[6].

VWF:Ab Inmunoensayo con anticuerpo monoclonal anti-dominio A1. Aunque práctico para la rutina, no mide actividad funcional real: detecta la presencia estructural del epítopo, no la capacidad de interacción con la GPIbα. Por ello, el SSC de la ISTH propuso denominarlo VWF:Ab y descartarlo como ensayo de actividad fisiológica[2].

Factor VIII Coagulante (FVIII:C)

El VWF es el transportador natural del FVIII; por ello, su medición forma parte del panel de primer nivel. El FVIII:C puede estar reducido en todos los tipos de VWD, ya sea por disminución cuantitativa del VWF o por reducción de su afinidad de unión (VWD2N). Se determina habitualmente por ensayo coagulométrico automatizado de una fase, aunque también existen métodos cromogénicos y de dos fases[10].

Interpretación de las Pruebas de Primer Nivel

Cuando los tres parámetros se encuentran dentro de los rangos de referencia (generalmente ≥50 UI/dL), se descarta inicialmente la VWD. No obstante, dado que VWF y FVIII son variables biológicas continuas sensibles a fluctuaciones temporales, las mediciones deben repetirse según la evolución clínica y el grado de sospecha.

Cuando al menos una prueba es <50 UI/dL, se requiere análisis adicional y subtipificación. Un hallazgo de VWF:Ag prácticamente indetectable es concluyente para VWD3. Niveles detectables pero reducidos, con proporcionalidad simétrica entre actividad y VWF:Ag (cociente ≥0,70), sugieren VWD1.

Cuando una prueba de primer nivel es <50 UI/dL y se observa una disminución discrepante y más pronunciada de la actividad de unión a plaquetas respecto al VWF:Ag (cociente <0,70), se confirma un defecto cualitativo: VWD2 (subtipos 2A, 2B o 2M). Si el FVIII:C está desproporcionadamente bajo respecto al VWF:Ag (cociente FVIII:C/VWF:Ag <0,70), el cuadro corresponde a VWD2N o a hemofilia A leve, requiriendo estudios de segundo nivel para el diagnóstico diferencial.

El umbral de 0,70 para los cocientes de actividad/VWF:Ag y FVIII:C/VWF:Ag fue propuesto por las guías internacionales con base en metaanálisis recientes[3]. Aunque la certeza de esta recomendación es baja, se prefiere un punto de corte más sensible (0,70) sobre uno más específico, dado que ante la sospecha de VWD2 siempre se programarán pruebas confirmatorias de segundo nivel.

En cuanto a los valores entre 30-50 UI/dL, las guías actuales recomiendan diagnosticar VWD1 si hay síntomas de sangrado anormal o historia familiar positiva, mientras que el término "VWF bajo" (low VWF) se reserva como factor de riesgo hemorrágico más que como entidad patológica propiamente dicha. El panel de expertos consideró que incluir a estos pacientes bajo el diagnóstico formal de VWD1 les ofrece beneficio neto al optimizar su acceso a la cobertura médica.

Pruebas de Segundo Nivel para Subtipificación

Cuando las pruebas de primer nivel indican un defecto cualitativo (VWD2) o se requiere caracterización adicional, se recurre a ensayos de segundo nivel que evalúan la estructura multimérica y las actividades de unión específicas del VWF.

Análisis de Multímeros del VWF

La electroforesis de multímeros en geles de agarosa-SDS de distinta resolución fue durante décadas el estándar para clasificar la VWD tipo 2. Permite visualizar la distribución de multímeros de bajo a alto peso molecular e identificar patrones aberrantes en bandas individuales[11].

En VWD2A y VWD2B faltan los multímeros de alto peso molecular, lo que explica la reducida actividad

plaquetaria. En contraste, la VWD2M conserva el espectro completo de multímeros, siendo la reducida actividad consecuencia de una disminución intrínseca de la afinidad del dominio A1 por la GPIbα. Por su elevado costo, complejidad analítica y requerimiento de personal especializado, el análisis de multímeros ha sido parcialmente sustituido en la rutina por el VWF:CBA. Sin embargo, persiste como indispensable para la VWD2A subtipo II (VWD2A-II), donde la alteración en la multimerización intracelular genera patrones electroforéticos excepcionalmente específicos que definen los subtipos IIC, IID e IIE[12].

Actividad de Unión al Colágeno (VWF:CBA)

Este ensayo evalúa la capacidad del VWF para unirse a moléculas de colágeno, función directamente proporcional al contenido de multímeros de alto peso molecular. El cociente VWF:CBA/VWF:Ag actúa como subrogante analítico de la electroforesis de multímeros:

- **≥0,70:** presencia conservada de multímeros grandes (VWD1, VWD2M).
- **<0,70:** pérdida de multímeros de alto peso molecular (VWD2A, VWD2B).

La VWD2A presenta los valores más bajos, dado que su fisiopatología implica alteración multimérica o proteólisis acelerada.

El tipo de colágeno utilizado como sustrato determina qué dominio se evalúa: el A1 interactúa con colágenos IV y VI (no fibrilares), mientras que el A3 lo hace con I y III (fibrilares) (13, 14). Los métodos manuales (ELISA) permiten seleccionar el sustrato específico pero presentan mayor variabilidad; los automatizados (quimioluminiscencia/LIA) ofrecen excelente reproducibilidad a mayor costo (15).

El VWF:CBA es esencial en VWD2M-Co (defecto específico de unión a colágeno), donde la actividad dependiente de GPIbα es normal pero el CBA está marcadamente reducido. Su inclusión creciente como screening de primera línea en algunos centros se debe a su menor CV y mayor sensibilidad que los métodos plaquetarios, resultando valioso para diferenciar VWD1 severo de VWD3 en valores muy disminuidos (16). En nuestro laboratorio, el VWF:CBA se procesa como prueba de segundo nivel, aunque su posición en el algoritmo diagnóstico varía según el centro y la disponibilidad metodológica.

Al igual que los ensayos de GPIbα, el VWF:CBA no detecta variantes atípicas de VWD2B con multímeros de alto peso molecular conservados, ya que el cociente resulta normal a pesar del defecto funcional. También es susceptible a polimorfismos que alteren la unión a tipos específicos de colágeno sin repercusión clínica.

Agregación Plaquetaria Inducida por Ristocetina (RIPA)

La RIPA evalúa la capacidad del VWF plasmático para aglutinar plaquetas en presencia de concentraciones crecientes de ristocetina. Es fundamental para distinguir VWD2A de VWD2B: en esta última, la afinidad aumentada del VWF por GPIbα produce agregación a concentraciones bajas de ristocetina (RIPA-BD) que no activan el VWF normal[17].

Asimismo, la RIPA permite detectar la VWD plaquetaria, producida por mutaciones de ganancia de función en el receptor plaquetario GPIbα, que mimetiza fenotípicamente la VWD2B. En este trastorno, la agregación también ocurre a bajas concentraciones de ristocetina, pero el defecto reside en la plaqueta y no en el VWF. Para diferenciar el VWD2B con la VWD plaquetaria se utilizan mezclas de Plasma Rico en Plaquetas y Plasma Pobre en Plaquetas de una muestra normal con muestra del paciente en estudio. También es de utilidad el estudio genético.

Unión VWF-Factor VIII (VWF:FVIIIB)

Cuando el FVIII:C está desproporcionadamente reducido respecto al VWF:Ag (cociente <0,70), el diagnóstico diferencial se establece entre VWD2N y hemofilia A leve. El ensayo de unión VWF-FVIII, habitualmente desarrollado in-house en formato ELISA aunque existen versiones comerciales, demuestra una capacidad de unión claramente reducida en VWD2N, mientras que es normal en hemofilia A y en los demás tipos de VWD[10].

Algunas variantes de VWD2A, principalmente con mutaciones en el dominio D3, pueden presentar una reducción leve de la unión VWF-FVIII, aunque no constituye un hallazgo distintivo y el cociente FVIII:C/VWF:Ag generalmente se mantiene dentro del rango normal.

Propéptido del VWF (VWFpp) y Evaluación del Clearance

El VWF y su propéptido (VWFpp) se secretan desde el endotelio en proporciones equimolares, pero

poseen vidas medias y mecanismos de depuración independientes (8-12 horas para VWF; 2 horas para VWFpp). El cociente VWFpp/VWF:Ag elevado demuestra eliminación acelerada del VWF circulante, caracterizando fenotipos con supervivencia disminuida (VWD1C, Vicenza)[18].

Esta determinación predice una respuesta transitoria a la desmopresina (DDAVP) e impone ajustar la estrategia hemostática. El ensayo de desmopresina con mediciones seriadas de VWF:Ag a 1 y 2 horas constituye una alternativa práctica para evaluar el clearance acelerado y diferenciar VWD1 severo de VWD3; sin embargo, por no tratarse propiamente de un método de laboratorio de diagnóstico, no será detallado en este artículo.

Diagnóstico Molecular

El gen VWF (52 exones) es altamente polimórfico. Cuando los estudios fenotípicos resultan insuficientes, complejos o requieren tiempo excesivo, el análisis genético permite establecer la relación genotipo/fenotipo de forma eficiente[1].

Estrategias metodológicas:

- Secuenciación de Sanger: estándar para confirmar variantes familiares conocidas o estudiar dominios puntuales (ej. exón 28 en VWD2A, 2B, 2M). Costosa para el gen completo[19].
- Paneles dirigidos por NGS: screening costo-efectivo del gen VWF completo junto a otros genes de coagulación, con máxima precisión para mutaciones puntuales e indels[1].
- Secuenciación del exoma (WES): útil ante sospechas de múltiples patologías genéticas, aunque con menor cobertura específica para VWF.
- MLPA: técnica complementaria para detectar variantes en número de copias (CNV), como grandes deleciones o duplicaciones de exones enteros, típicas de VWD1 o VWD3 severos. Resuelve la principal limitación de Sanger y NGS.

VWD2N (Normandy) y Diagnóstico Diferencial con Hemofilia A

La VWD2N, producida por defectos en los dominios D' y D3, disminuye la unión VWF-FVIII, reduciendo la vida media del FVIII circulante. Mimetiza el perfil analítico de una hemofilia A leve o moderada, pero con herencia autosómica recesiva (a diferencia de la hemofilia A, ligada al X). El cociente FVIII:C/VWF:Ag <0,70 orienta el diagnóstico. La confirmación definitiva requiere secuenciar los exones 17-20 del gen VWF, evitando tratamientos erróneos en pacientes históricamente catalogados como hemofílicos.

Impacto de la Reclasificación Diagnóstica

Los estudios fenotípicos plasmáticos presentan un margen de error significativo. En un estudio multicéntrico español, el uso de NGS permitió reclasificar hasta un 23% de pacientes previamente etiquetados como VWD1: en realidad se trataba de variantes cualitativas (VWD2A, 2M o 2N), lo que modificó el manejo terapéutico y el consejo genético[19]. Además, el genotipo explica la variabilidad hemorrágica entre pacientes con perfiles plasmáticos idénticos, consolidando la biología molecular como pilar de la medicina de precisión en este campo[1,20].

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

Bibliografía

1. Seidizadeh O, Peyvandi F y col. von Willebrand disease. Nat Rev Dis Primers 2024; 10:51.
2. Favaloro EJ, Pasalic L. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease in the age of the new guidelines: considerations based on geography and resources. Res Pract Thromb Haemost 2023; 7:102143.
3. Kalot MA, Husainat N, El Alayli A y col. von Willebrand factor levels in the diagnosis of von Willebrand disease: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv 2022; 6:62-71.
4. Atiq F, Meijer K, de Maat MPM y col. Comorbidities associated with higher von Willebrand factor (VWF) levels may explain the age-related increase of VWF in von Willebrand disease. Br J Haematol 2018; 182:93-105.
5. Flood VH, Gill JC, Morateck PA y col. Common VWF exon 28 polymorphisms in African Americans affecting the VWF activity by ristocetin cofactor assay. Blood 2010; 116:280-286.
6. Colpani P y col. Comparison of three different VWF activity assays in the diagnosis of von Willebrand disease subtypes. Res Pract Thromb Haemost 2023.

7. Vangenechten I y col. A comparative analysis of different automated von Willebrand factor Glycoprotein Ib-binding activity assays in well typed von Willebrand Disease patients. J Thromb Haemost 2018; 16:1268-1277.
8. Szederjesi A, Baronciani L y col. Differences between VWF:RCo and VWF:GPIbM assays in the diagnosis of von Willebrand disease and evaluation of variants. J Thromb Haemost 2020.
9. Patzke J, Mutschler M, Huber A y col. Performance evaluation and multicentre study of a von Willebrand factor activity assay based on GPIb binding in the absence of ristocetin. Blood Coagul Fibrinolysis 2014; 25:860-870.
10. Favaloro EJ. Laboratory Testing for von Willebrand Factor: Factor VIII Binding for the Diagnosis or Exclusion of Type 2N von Willebrand Disease: An Update. Methods Mol Biol 2023; 2663:679-691.
11. Boender J, Kruip MJHA y col. Von Willebrand Factor Multimer Densitometric Analysis: Validation of the Clinical Accuracy and Clinical Implications in Von Willebrand Disease. Thromb Haemost 2018; 118:1195-1204.
12. Schneppenheim R, Budde U. Phenotypic and genotypic diagnosis of von Willebrand disease type 2A and its subtypes (IIC, IID, IIE). Semin Thromb Hemost 2001; 27:479-494.
13. Favaloro EJ. Von Willebrand factor collagen binding (VWF:CB) assay in the diagnosis of von Willebrand disease. Am J Hematol 2013.
14. Favaloro EJ. Laboratory Testing for von Willebrand Factor Collagen Binding (VWF:CB). Methods Mol Biol 2017; 1646:417-433.
15. Flood VH y col. Evaluation of von Willebrand factor collagen binding assays: homemade versus commercial methodologies. J Thromb Haemost 2018.
16. Favaloro EJ. Von Willebrand factor collagen-binding (VWF:CB) assay and VWF multimer analysis in the diagnosis of von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost 2017.
17. Frontroth JP, Favaloro EJ. Ristocetin-Induced Platelet Aggregation (RIPA) and RIPA Mixing Studies. Methods Mol Biol 2017; 1646:473-494.
18. Haberichter SL, Balistreri M, Christopherson P y col. Assay of the von Willebrand factor (VWF) propeptide to identify patients with type 1 von Willebrand disease with decreased VWF survival. Blood 2006; 108:3344-3351.
19. Borràs N, Batlle J, Pérez-Rodríguez A y col. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): comprehensive genetic analysis by next-generation sequencing of 480 patients. Haematologica 2017; 102:2005-2014.
20. Atiq F, Seidizadeh O y col. Phenotypic and genetic characterizations of the Milan cohort of von Willebrand disease type 2. Blood Adv 2022; 6.

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

Sangrado del sistema nervioso central en pacientes con coagulopatías hemorrágicas hereditarias.

Central nervous system bleeding in patients with hereditary bleeding disorders.

María Belén Bianco; Carolina Cervio; Gabriela Sciuccati.

Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan; Buenos Aires; Argentina

mbbianco@garrahan.gov.ar

EDUCACIONAL ISTH SESIÓN IV - ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis / VIII Curso Educacional de la ISTH: 330-338, 2026

Palabras claves: hemorragia intracraneana; hemofilia; trastornos raros de la coagulación.

Keywords: intracranial hemorrhage; hemophilia; rare bleeding disorders.

Resumen

La hemorragia del sistema nervioso central (HSNC) constituye la complicación más grave de las coagulopatías hemorrágicas hereditarias, debido a la morbimortalidad que conlleva. Su perfil epidemiológico varía según el desorden hemorrágico subyacente. Las publicaciones y registros internacionales recientes muestran que la mayoría de los episodios ocurren antes del inicio de la profilaxis y que, en muchas ocasiones, son el motivo por el que se diagnostica el trastorno hemorrágico, lo que subraya que el desafío no sólo es terapéutico, sino también el diagnóstico temprano, antes de que ocurra el evento. En los niños con hemofilia severa, la mayor frecuencia de estos eventos se concentra en el período neonatal, condicionado por el parto distócico o instrumentado y la falta de diagnóstico previo; y durante el primer año de vida, especialmente antes del inicio de la profilaxis. En los trastornos raros de la coagulación, su incidencia varía de acuerdo al factor deficitario, alcanzando una incidencia máxima (hasta un tercio de los casos) en la deficiencia severa de factor XIII (FXIII), pudiendo representar la primera manifestación de estas entidades. En lactantes mayores y niños pequeños, los principales factores asociados con la HSNC son el traumatismo encefalocraneano y la ausencia de profilaxis[1-3].

Se trata de una urgencia médica que requiere tratamiento inmediato con terapia sustitutiva ante la sola sospecha clínica de su ocurrencia, sin aguardar imágenes confirmatorias. El abordaje interdisciplinario con neurocirugía y neurología determinará la necesidad de una cirugía descompresiva, intentando evitarla en la medida de lo posible y el seguimiento a largo plazo en caso de secuelas[1,2,4-6].

Introducción

La hemorragia del sistema nervioso central (HSNC) representa una emergencia médica y constituye la complicación de mayor morbimortalidad en niños con trastornos hemorrágicos congénitos. Puede presentarse en la mayoría de los desórdenes severos de la coagulación, siendo especialmente frecuente en las deficiencias de los factores VIII, IX, XIII, X, I (fibrinógeno), FII, FV, VII, y excepcionalmente rara en la enfermedad de von Willebrand Tipo 3 o en las disfunciones plaquetarias graves, como la trombastenia de Glanzmann.

En términos de riesgo individual, la probabilidad de sufrir una HSNC en la etapa neonatal es más elevada en la deficiencia severa de FXIII (afectando hasta al 30% de los casos) y de FX (10%); sin embargo, debido a las diferencias epidemiológicas en la prevalencia poblacional, la gran mayoría de los casos pediátricos reportados en la práctica clínica cotidiana corresponden a la hemofilia A y B severas[2,4,7,8].

En la etapa neonatal, el riesgo es máximo y está condicionado por el parto distócico o instrumentado y la falta de diagnóstico previo. A nivel global, la revisión sistemática y el metanálisis de Zwagemaker y col. confirmaron que la incidencia acumulada de HSNC neonatal en hemofilia es de 2,1% por cada 100 nacidos vivos, lo que representa un riesgo 33 veces mayor que el de los neonatos sanos. En lactantes mayores y niños pequeños, la HSNC puede ocurrir en forma espontánea (35-58% de los casos) o ante traumas mínimos, especialmente en pacientes con hemofilia severa, pero los traumatismos encefalocraneanos son los principales factores asociados[9].

Otro factor de riesgo importante es la ausencia de profilaxis, que se asocia al desarrollo de HSNC. En las personas con hemofilia, se ha demostrado una reducción significativa de la incidencia de HSNC con la profilaxis continua con concentrados de factores de la coagulación (CFC), aún en dosis bajas. Sin embargo, su inicio antes del primer año de vida presenta limitaciones asociadas a la dificultad de los accesos venosos periféricos, la consiguiente dificultad en la adherencia al tratamiento y el desarrollo de inhibidores durante los primeros días de exposición. Las drogas de administración subcutánea evitan las dificultades asociadas a la administración endovenosa de los CFC, permitiendo iniciar la profilaxis más precozmente, desde el momento del diagnóstico e incluso desde el primer día de vida. Queda por demostrar que dicho inicio "ultra-precoz" disminuye la incidencia de HSNC[2].

El abordaje terapéutico en la urgencia, ante un paciente con coagulopatía conocida y sospecha clínica de HSNC, implica el tratamiento sustitutivo de inmediato, que debe administrarse de forma empírica, sin esperar la confirmación imagenológica del sangrado[1-3].

Epidemiología y escenarios clínicos por etapas de la vida

Período Perinatal y Neonatal (0–28 días)

Los principales determinantes del riesgo de HSNC en el período perinatal están condicionados por la severidad de la coagulopatía y su genotipo, observándose una mayor vulnerabilidad en presencia de mutaciones nulas e inactividad completa del factor involucrado. A esto se suma el carácter no reconocido de la enfermedad al momento del nacimiento en muchos de los casos; por ejemplo, entre el 30% y el 50% de los neonatos con hemofilia nacen de madres sin antecedentes familiares conocidos, mientras que en los trastornos raros de la coagulación de herencia autosómica recesiva, habitualmente no existe sospecha previa hasta la aparición del primer hijo afectado. Asimismo, la vía de parto y el grado de instrumentación juegan un rol crítico. El parto vaginal asistido con *vacuum* o fórceps constituye el escenario de mayor riesgo, con una probabilidad de HSNC cercana al 10% en niños con hemofilia severa, valor 4 a 8 veces superior al del parto vaginal no instrumentado, en contraste con la cesárea electiva sin trabajo de parto, que asocia la menor tasa de complicaciones, del 1,5%. Por lo tanto, el nacimiento, cuando existe sospecha o confirmación prenatal de un trastorno hemorrágico grave, requiere de una planificación interdisciplinaria obstétrica, hematológica y neonatal para definir la mejor vía de parto para cada caso[2].

El primer mes de vida constituye el periodo de mayor riesgo para los pacientes con hemofilia, concentrando aproximadamente el 30% de todas las HSNC pediátricas (un riesgo 12 veces mayor que durante el resto del primer año de vida)[1,2]. El riesgo de HSNC en las personas con hemofilia presenta una distribución bimodal en forma de "U" a lo largo de la vida, registrando un primer pico, mayor, durante el período neonatal y la primera infancia, hasta 7,4 por 1.000 personas-año, y un segundo pico, menor, a partir de los 40 a 50 años, que está fuertemente condicionado por comorbilidades como la hipertensión arterial[9].

El emicizumab es un mimético de FVIII autorizado para profilaxis desde el nacimiento en niños con hemofilia A. En el estudio HAVEN 7[10], que incluyó lactantes en profilaxis con emicizumab, no se registraron casos de HSNC, tras una mediana de 101,9 semanas, a pesar de que se produjeron cuatro traumatismos craneales. Estos datos sugieren que la profilaxis con emicizumab podría reducir el riesgo de HSNC, teniendo en cuenta la incidencia conocida de la HIC; sin embargo, cabe señalar que el estudio no tenía la potencia estadística suficiente para de-

mostrarlo.
En el grupo de trastornos raros de la coagulación, la manifestación neonatal con hemorragia del SNC es especialmente característica de la deficiencia severa de FXIII, la afibrinogenemia y la deficiencia severa de FX[2,6].

Lactantes mayores, niños y adolescentes
En esta etapa de la vida, el traumatismo encefalocraneano (TEC) asociado al desarrollo de las pautas madurativas (gateo, primeros pasos) o a la actividad deportiva, es el principal factor desencadenante de HSNC[2].
En este sentido, los datos de la red FranceCoag (Meunier et al.) confirman la marcada precocidad de esta complicación en el conjunto de las coagulopatías hemorrágicas (hemofilia y RBD): el 82,6% de los pacientes se diagnosticaron a partir de un evento hemorrágico grave, involucrando el SNC en el 55% de los casos. Además, el 86% de las HSNC ocurrieron en niños menores de un año, lo que posiciona a la HSNC como el principal evento revelador del trastorno hemorrágico subyacente y fundamenta la búsqueda sistemática de una coagulopatía hemorrágica ante cualquier sangrado del SNC en el lactante[11].
En el registro internacional PedNet, sobre 2727 niños con hemofilia evaluados desde los 28 días de vida hasta el inicio de la profilaxis, hasta alcanzar los 36 meses de edad o hasta el desarrollo de una HSNC (lo que ocurriera primero), la incidencia acumulada de HSNC fue del 2,2%, alcanzando un 3,5% en la hemofilia A severa. La mediana de presentación fue de 7,0 meses en hemofilia A severa y de 5,4 meses en hemofilia B severa. El 75% de las HSNC ocurrieron antes del año de vida y es importante destacar que el 40,9% de ellas ocurrieron antes de contar con el diagnóstico de hemofilia[1]. Por su parte, en el registro estadounidense del "Centers for Disease Control (CDC) and Prevention", la prevalencia de HSNC en menores de 2 años fue de 7,7%, destacando la importancia de realizar un diagnóstico más precoz y una profilaxis desde el primer mes de vida.[12,13] Por ello, en algunos países, se está planteando incorporar estos diagnósticos al screening neonatal de rutina[2].
En los trastornos raros de la coagulación (RBD, por sus siglas en inglés), especialmente en la deficiencia severa de FXIII, el estudio PRO-RBDD demostró un incremento sustancial de sangrados espontáneos mayores cuando la actividad plasmática de FXIII se encuentra por debajo de 15 UI/dL, alcanzando una prevalencia de HSNC de hasta un 30% y destacando la importancia de indicar una profilaxis primaria en esta patología desde el momento del diagnóstico. Por su parte, en la afibrinogenemia congénita, la HSNC representa la principal causa de muerte, registrando en la edad pediátrica una incidencia acumulada de hasta el 35% a los 10 años de vida. Con respecto a la deficiencia de FVII, si bien existe una correlación débil entre los niveles plasmáticos del factor y la severidad del fenotipo hemorrágico, la HSNC alcanza una prevalencia del 16%–18% en series de pacientes con FVII:C ≤2%, pero puede presentarse con valores mayores, en cuyo caso se clasifica dentro del fenotipo severo *(haemophilia-like)* independientemente del valor plasmático del factor. Asimismo, en la deficiencia de Factor V (FV) —cuyo debut sintomático suele ocurrir típicamente dentro de los primeros 6 años de vida y rara vez al nacimiento—, hasta un 14% de los pacientes presenta sangrados espontáneos en el SNC. En la deficiencia severa de protrombina (FII <1%), cuya manifestación clínica suele presentarse más tardíamente tras traumatismos o desafíos hemostáticos, la prevalencia de HSNC descrita se encuentra entre el 8-20% [3,7,8,14-19]. (Gráfico 1)
La HSNC constituye una complicación excepcional en la enfermedad de von Willebrand (EVW) y se restringe casi exclusivamente a la EVW tipo 3. En la cohorte internacional 3WINTERS-IPS, la frecuencia de HSNC en la EVW tipo 3 resultó al menos cinco veces superior a la del tipo 1, registrándose una prevalencia cercana al 2%. Los análisis de regresión logística confirmaron un incremento exponencial del riesgo de sangrado severo cuando los niveles de VWF:Ag se encontraban por debajo de 3 UI/d, mostrando que el fenotipo de la EVW tipo 3 es distinto al tipo 1, asemejándose en su comportamiento a la hemofilia severa debido a los niveles extremadamente bajos de FVIII circulante[20].
En el ámbito de las trombocitopatías hereditarias (IPFD), la HSNC es una complicación infrecuente y alcanza una prevalencia cercana al 2% en la Trombastenia de Glanzmann —causada por el déficit o disfunción del complejo integrina GPIIb/IIIa— que representa la entidad de mayor severidad clínica dentro de las IPFD[3].

Gráfico 1. Manifestaciones clínicas en hemofilia vs desórdenes hereditarios raros de la coagulación.

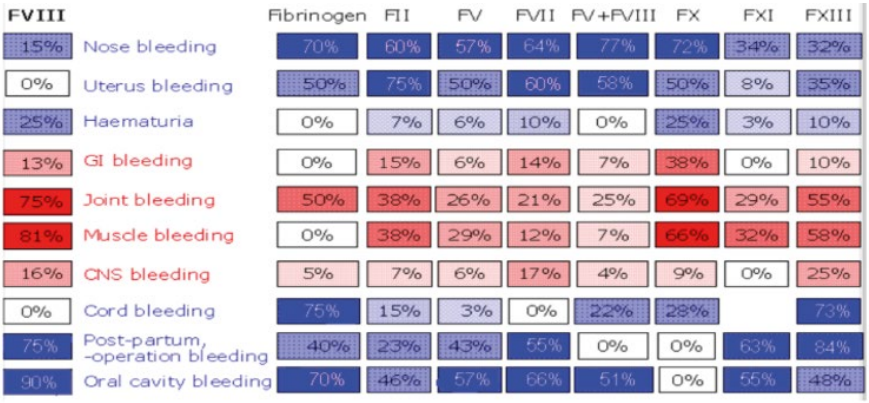


Gráfico obtenido de la plataforma interactiva de la Rare Bleeding Disorders Database (RBDD) en el año 2020. Disponible en: http://www.rbdd.org.

Presentación clínica, laboratorio e imágenes.

La presentación clínica varía según la etapa madurativa del paciente. En el neonato suele ser inespecífica, manifestándose con irritabilidad, rechazo del alimento, letargia, palidez/anemia, apneas, convulsiones y, menos frecuentemente, signos de foco motor. En lactantes mayores y niños pequeños, los síntomas predominantes incluyen cefalea, vómitos y letargia (a menudo combinados), así como convulsiones. Por su parte, los niños mayores y adolescentes suelen referir cefalea intensa como síntoma principal, acompañado o no de déficit neurológico focal o alteración del sensorio[2].

En niños con una HSNC sin diagnóstico previo de una coagulopatía, Carcao y col. recomiendan aplicar en forma inmediata un algoritmo de evaluación de laboratorio de urgencia[2]. (Tabla 1) En niños con coagulopatías hereditarias ya conocidas que sufren un traumatismo encefalocraneano (TEC), la corrección precoz del defecto hemostático mediante la infusión de factor es prioritaria y debe realizarse de manera inmediata y empírica, ante la sola sospecha de HSNC, sin aguardar resultados de laboratorio ni la realización de imágenes confirmatorias.

En cuanto al diagnóstico por imágenes, la ecografía transfontanelar es accesible y útil en neonatos, pero pierde sensibilidad para sangrados pequeños y para ciertas localizaciones, como el espacio subdural. Si bien la resonancia magnética es el método de elección, debido a la sensibilidad anatómica y la ausencia de radiación, su disponibilidad y el requerimiento de sedación pueden limitar su uso en la urgencia, siendo la tomografía computada la herramienta más utilizada en estos casos[2]. Dado que la exposición acumulada a la radiación derivada de la realización sistemática de tomografías computadas (TC) constituye una preocupación relevante, se han desarrollado pautas para optimizar el diagnóstico por imágenes, entre las que destaca el protocolo de la red *Paediatric Emergency Care Applied Research Network* (PECARN). En el algoritmo propuesto para pacientes pediátricos con hemofilia, se sugiere realizar una TC de manera universal a todos los niños menores de 2 años tras un traumatismo de cráneo. En cambio, para los niños mayores de 2 años, el manejo se estratifica en tres grupos clínicos diferenciados: se indica una TC inmediata ante signos de lesión cerebral traumática grave (tales como convulsiones o alteración del estado mental); se deja a criterio médico cuando coexisten únicamente signos neurológicos menores, como vómitos aislados; y se omite la realización de TC cuando el paciente no presenta síntomas ni signos neurológicos. Este enfoque clínico resulta particularmente útil y seguro en niños bajo regímenes de profilaxis o cuando el traumatismo de cráneo fue leve[2,21,22].

A diferencia de la localización intracraneana, el sangrado intrarraquídeo o espinal (epidural, subdural e intramedular) constituye una manifestación hemorrágica infrecuente en las personas con hemofilia (<8% de los eventos en SNC), manifestándose clínicamente con signos inespecíficos en niños menores, que aún no tienen lenguaje verbal, o con dorsalgia o cervicalgia súbita e intensa en niños mayores, pudiendo progresar a paraparesia, cuadriparesia o shock espinal. Cabe destacar que otras veces puede presentarse con manifestaciones clínicas solapadas, con signos y síntomas insidiosos y difíciles de

reconocer, lo que requiere que se mantenga un alto índice de sospecha. La resonancia magnética representa el método de imágenes de elección[24].

Tratamiento sustitutivo

Ante la sola sospecha clínica de HSNC, el pilar fundamental del tratamiento es la corrección inmediata del defecto hemostático, sin posponer la terapia sustitutiva por la realización de estudios de laboratorio o imágenes. En neonatos y lactantes con diagnóstico de hemofilia u otra coagulopatía severa, el retraso de la terapia de reemplazo se asocia con una peor evolución[2,23].

En niños con hemofilia, el objetivo de la terapia de reemplazo en el momento agudo es alcanzar el 100% de actividad del factor deficiente en plasma y mantener niveles superiores al 50% durante los primeros 10 a 20 días de tratamiento. El tratamiento va seguido de una profilaxis continua por un mínimo de 6 meses para prevenir la recurrencia precoz, e idealmente, por tiempo indefinido en deficiencias severas[2]. Tablas 1 y 2.

En los desórdenes raros de la coagulación, de encontrarse disponibles, se utilizarán concentrados específicos del factor deficiente (ej: FXIII, fibrinógeno) o, en su defecto, concentrado de complejo protrombínico, plasma fresco congelado o crioprecipitados, según corresponda. La terapia de reemplazo en el momento agudo del sangrado debe adaptarse al perfil farmacocinético de cada factor deficiente y al nivel objetivo específico (Tabla 3). De acuerdo con lo sintetizado por Menegatti y Peyvandi, en la afibrinogenemia la meta hemostática en HSNC es mantener niveles plasmáticos de fibrinógeno >1,0 g/L mediante la infusión concentrado de fibrinógeno (50–100 mg/kg). En las deficiencias de FX y FII, se buscan niveles valle >20%–30% utilizando concentrados específicos o concentrado de complejo protrombínico. Ante la ausencia de concentrados específicos purificados, para la deficiencia de FV, se requiere la administración de plasma fresco congelado (15–25 mL/kg) y/o la transfusión de concentrados plaquetarios para aportar el pool intraplaquetario de FV. Por su parte, en la deficiencia de FVII, dosis bajas del concentrado de factor VII recombinante activado(FVIIar) (15–30 µg/kg) resultan suficientes[2,6,11,15].

Indicación y abordaje neuroquirúrgico.

La indicación neuroquirúrgica en la HSNC se reserva estrictamente para aquéllos hematomas que generen un efecto de masa significativo, desviación de la línea media o deterioro neurológico progresivo, requiriendo además la corrección completa, inmediata y sostenida de la coagulación durante el

Table 1. Estudio de laboratorio agudo en neonatos/niños con HSNC y sugerencias de tratamiento de urgencia según los resultados obtenidos. *(Adaptado de Carcao MD et al. Haemophilia 2026)*

Resultados de laboratorio	Consideraciones y estudios adicionales	Sugerencia de tratamiento
TTPA prolongado aislado	Hemofilia probable. Solicitar en forma urgente niveles de FVIII y FIX.	Administrar plasma fresco congelado (10–15 mL/kg) mientras se aguardan los resultados. Alternativamente, asumir hemofilia A y administrar FVIII 50 UI/kg (para 100% de actividad). Repetir TTPA. Si no corrige, administrar de inmediato FIX 100 UI/kg.
TP prolongado aislado	Dosar FVII (TTPA normal descarta déficit severo de Vitamina K y hepatopatía).	Administrar concentrado de FVII (FVIIar 30–50 µg/kg o FVII derivado plasmático 20–30 UI/kg) o plasma fresco congelado (10–15 mL/kg).
Prolongación de TTPA y TP	Considerar déficit de FX, FII, FV, afibrinogenemia y déficit severo de vitamina K (dosar urgente fibrinógeno, FX, FV y FII).	Administrar vitamina K + plasma fresco congelado (10–15 mL/kg) ± crioprecipitado (1 U/5 kg) y/o concentrado de complejo protrombínico (≈50 UI/kg).
RIN y TTPA normales con HSNC	Considerar déficit de FXIII, antiplasmina o Trombastenia de Glanzmann.	Administrar plasma fresco congelado o crioprecipitado. Al confirmar FXIII, indicar concentrado de FXIII (30–40 UI/kg). Ante sospecha de T. de Glanzmann, transfundir concentrado plaquetario (10–15 mL/kg).

Tabla 2. Objetivos hemostáticos y duración del tratamiento en hemofilia con HSNC.
(Adaptado de las Guías de la Federación Mundial de la Hemofilia - FMH 3.ª Edición)

Indicación	Fase del tratamiento	Hemofilia A (FVIII)	Hemofilia B (FIX)	Duración recomendada
Dosis más altas *(Recursos adecuados)*	Inicial	80 – 100 UI/dL	60 – 80 UI/dL	1 – 7 días
	Mantenimiento	50 UI/dL	30 UI/dL	8 – 21 días
Dosis más bajas (Recursos limitados)	Inicial	50 – 80 UI/dL	50 – 80 UI/dL	1 – 3 días
	Mantenimiento 1	20 – 40 UI/dL	20 – 40 UI/dL	8 – 14 días
	Mantenimiento 2	30 – 50 UI/dL	30 – 50 UI/dL	4 – 7 días

Tabla 3. Manejo hemostático específico de los desórdenes raros de la coagulación en eventos hemorrágicos.
(Adaptado de Menegatti M, Peyvandi F. Blood 2019)

Coagulopatía	Nivel deseado	Opción terapéutica disponible	Dosis recomendada para tratamiento	Consideraciones especiales
Afibrinogenemia (FI)	> 1,0 g/L	Concentrado de Fibrinógeno	50 – 100 mg/kg	Riesgo de HSNC espontánea grave.
Protrombina (FII)	> 20%	CCP de 4 factores	20 – 40 UI/kg inicial	Evita sobrecarga de volumen.
Factor V (FV)	> 15%-20%	PFC + concentrado plaquetario	15 – 25 mL/kg PFC	Sin concentrados específicos comercializados.
Factor VII (FVII)	> 20%	FVIIar	15 – 30 µg/kg FVIIar	Eficaz a dosis bajas por vía de amplificación.
Factor X (FX)	> 20%-30%	Concentrado pd-FX no disponible / CCP/PFC	20 – 40 UI/kg inicial 15 – 25 mL/kg PFC	Presentación precoz con HSNC neonatal.
Factor XIII (FXIII)	> 15%- 30%	Concentrado pd-FXIII	20 – 40 UI/kg c/4 sem	Profilaxis primaria obligatoria.

FVIIar: Factor VII activado recombinante, pd-FX / pd-FXIII: Factor derivado de plasma (plasma-derived) X / XIII, CCP: Concentrado de Complejo Protrombínico, PFC: Plasma Fresco Congelado

período perioperatorio. Los datos del registro multicéntrico italiano EMO.REC (Zanon y col., 2022), que evaluó 46 eventos de HSNC en personas con hemofilia, reflejan la complejidad de este escenario: el 45,7% de los pacientes requirió evacuación quirúrgica del hematoma y más del 75% precisó tratamiento sustitutivo intensivo durante al menos tres semanas a pesar de lo cual la mortalidad fue elevada (30,4%) y la mitad de los sobrevivientes presentó discapacidad neurológica permanente. Por su parte, en los trastornos raros de la coagulación, y particularmente en la deficiencia severa de FXIII, Tabibian y Alavi señalan que el abordaje quirúrgico se orienta principalmente a hematomas epidurales, o a aquéllos con diámetros superiores a 2 cm o volúmenes mayores de 30 cm^3. En estos casos, la reposición hemostática intensiva debe mantenerse para prevenir el resangrado postoperatorio y asegurar una cicatrización adecuada[3,6,24].

En casos pediátricos con sangrado intrarraquídeo, sin compromiso motor severo, se ha reportado una evolución favorable con la terapia de reemplazo exclusiva. Sin embargo, ante la presencia de un déficit neurológico grave o progresión rápida hacia la compresión medular, la descompresión quirúrgica urgente mediante laminectomía resulta mandatoria, debiendo realizarse indefectiblemente bajo terapia de reemplazo hemostático intensiva (objetivo de nivel inicial del factor deficiente en plasma del 80%–100%, sosteniendo niveles valle >50% por un mínimo de 14 días)[24].

Estrategias de profilaxis

A diferencia de la hemofilia y la deficiencia de FXIII,

donde la profilaxis primaria está claramente estandarizada para las deficiencias severas, en el resto de los desórdenes raros de la coagulación, la indicación de profilaxis suele evaluarse según el fenotipo de sangrado individual[2]. Sin embargo, un primer episodio de HSNC espontánea o con trauma mínimo es indicación de profilaxis secundaria obligatoria e idealmente indefinida.

Profilaxis primaria

En niños con hemofilia A o B severa, el inicio de la profilaxis precoz antes del primer año de vida ha demostrado reducir drásticamente la incidencia de HSNC a 0,00033 casos por paciente-año en comparación con 0,017 casos por paciente-año en el grupo sin profilaxis (RR: 50,06; p < 0,0001), como lo evidencia la cohorte multicéntrica internacional publicada por Andersson y col[4]. Asimismo, datos recientes, provenientes del *ATHNdataset* y del registro PedNet, respaldan de manera consistente este efecto protector, confirmando el elevado impacto clínico de la profilaxis[1,2,4,5]. En el caso específico de la hemofilia A severa, los hallazgos de PedNet sugieren que, para prevenir los eventos más tempranos, la estrategia profiláctica debería instalarse idealmente dentro de los primeros tres meses de vida, aunque aún se requieren estudios prospectivos comparativos para validar este esquema. La introducción de terapias de no-reemplazo, como el emicizumab en la hemofilia A, permite instaurar la protección profiláctica por vía subcutánea desde los primeros días de vida. Según un análisis de costo-efectividad basado en los datos del ensayo HAVEN 7, su uso durante el primer año de vida podría justificarse por la reducción proyectada en la incidencia de HSNC y en la morbilidad neurológica a largo plazo; sin embargo, cabe destacar que estos hallazgos provienen de modelos teóricos de simulación y no deben equipararse con evidencia comparativa directa obtenida en la práctica clínica real[25]. Asimismo, debe enfatizarse que el emicizumab tiene indicación exclusivamente para profilaxis, por lo que, en caso de una HSNC, es imprescindible el tratamiento sustitutivo intensivo con concentrados de FVIII o agentes bypasseantes (en presencia de inhibidores de FVIII) para lograr una hemostasia adecuada. Para la hemofilia B y otros trastornos raros de la coagulación, las terapias rebalanceadoras resultan promisorias, aunque la evidencia disponible en neonatos y lactantes es aún escasa[2,25].

En la deficiencia severa de FXIII, el fundamento de la profilaxis primaria desde el momento del diagnóstico es aún más categórico, dada la estrecha correlación entre los niveles plasmáticos y la aparición de sangrado espontáneo en el sistema nervioso central. La profilaxis primaria en estos casos es obligatoria e indefinida desde el momento de su diagnóstico[1,7,11].

En la deficiencia severa de FVII, la profilaxis a largo plazo con concentrados de FVIIar (20–40 µg/kg) o CFC derivados plasmáticos (10–30 UI/kg) 2–3 veces por semana ha demostrado ser eficaz y segura para prevenir la recurrencia de la HSNC, a pesar de la vida media corta de los concentrados de factor (4 a 6 horas para los CFC derivados plasmáticos y 2 a 3 horas para los de FVIIar)[15,17,18,26,27].

Profilaxis secundaria

Como se mencionó anteriormente, tras un evento de HSNC, la profilaxis secundaria está indicada en todos los casos con el objetivo de prevenir la recurrencia y el consiguiente desarrollo de secuelas neurológicas a largo plazo[15,16].

Pronóstico y evolución a largo plazo

A pesar de los avances terapéuticos globales, el pronóstico tras un evento de HSNC continúa siendo reservado. Los principales determinantes del mismo incluyen la localización anatómica del sangrado (mayor morbimortalidad en hematomas intraparenquimatosos), la presencia de desviación de la línea media (que incrementa 3,5 veces el riesgo de secuelas) y el retraso en el inicio del tratamiento. A su vez, en la cohorte de Andersson y col. los niños que presentaron una HSNC estando bajo un régimen de profilaxis completa presentaron mejor evolución a largo plazo en comparación con el grupo que no recibía profilaxis[4].

La evidencia acumulada en diferentes cohortes pediátricas internacionales con seguimiento a largo plazo confirma que las secuelas neurológicas globales afectan a entre el 30% y el 56% de los niños sobrevivientes a una HSNC. Al analizar el perfil específico de morbilidad, el déficit motor y la hemiparesia constituyen una de las manifestaciones más prevalentes, reportándose en el 6% al 44% de los pacientes en cohortes generales, como las de Evim et al., Chalmers et al. y Revel-Vilk et al., y alcanzando

cifras de hasta el 56% al 83% en series de centros de referencia especializados como la de Bladen y col. La epilepsia secundaria representa otra secuela relevante, afectando entre el 4% y el 14% de los sobrevivientes. Asimismo, se registra compromiso cognitivo en hasta un 15% de los casos, junto con trastornos del lenguaje o retraso madurativo leve en un 2% a 4% de los pacientes. En evaluaciones neuropsicológicas detalladas a mediano y largo plazo, hasta dos tercios de los niños evaluados (67%) manifiestan dificultades de integración óculo motora, problemas conductuales o psicosociales y requerimiento formal de apoyo educativo especial. Cabe destacar que muchas de estas secuelas, particularmente aquéllas vinculadas a las funciones ejecutivas (planificación, atención y desarrollo cognitivo), el aprendizaje y la integración visomotora, pueden no ser evidentes durante el período neonatal o la primera infancia, manifestándose de forma tardía, a medida que el niño avanza en la etapa escolar. Esta elevada carga de morbilidad exige un abordaje interdisciplinario continuado que incluya el seguimiento longitudinal por parte de neuropediatría, neuropsicología, fisiatría y rehabilitación motora[4,28-35].

Conclusiones

La hemorragia del sistema nervioso central representa una emergencia médica. Su forma de presentación y pronóstico están condicionados por la etapa del desarrollo madurativo del individuo afectado y por el defecto hemostático subyacente. Reducir el impacto clínico, las secuelas del neurodesarrollo y la mortalidad asociada exige mejorar el enfoque de diagnóstico y tratamiento. La estrategia óptima combina la implementación del diagnóstico genético pre- o neonatal, la planificación del nacimiento de forma coordinada por el equipo obstétrico-neonatal, la profilaxis desde el momento del diagnóstico en las coagulopatías severas, considerando las terapias de no-reemplazo, y la terapia de reemplazo inmediata ante la sola sospecha clínica de una hemorragia de sistema nervioso central, acompañada de un abordaje interdisciplinario tanto en el momento agudo como a largo plazo.

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

Bibliografía

1. Andersson NG, de Kovel M, Castaman G, et al. Intracranial hemorrhage before start of prophylaxis in children with hemophilia: incidence, timing, and potential for prevention. *Haematologica* 2025; 110:914-922.
2. Carcao MD, Andersson NG, Gouw S. Prevention, identification, management and long-term complications of intracranial haemorrhage in children with haemophilia and other severe bleeding disorders—A practical guidance. *Haemophilia* 2026; 0:1-10.
3. Alavi SER, Jalalvand M, Assadollahi V, Tabibian S, Dorgalaleh A. Intracranial hemorrhage: A devastating outcome of congenital bleeding disorders—prevalence, diagnosis, and management, with a focus on congenital factor XIII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44:267-275.
4. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol* 2017; 179:298-307.
5. Hu J, Chandler M, Manuel CM, et al. Risk of intracranial hemorrhage in persons with hemophilia A in the United States: Real-world retrospective cohort study using the ATHNdataset. *J Blood Med* 2024; 15:191-205.
6. Zanon E, Pasca S, Demartis F, et al. Intracranial haemorrhage in haemophilia patients is still an open issue: The final results of the Italian EMO.REC registry. *J Clin Med* 2022; 11:1969.
7. Menegatti M, Palla R, Boscarino M, et al. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. *J Thromb Haemost* 2017; 15:1728-1736.
8. Casini A, Al-Samkari H, Hayward C, Peyvandi F. Rare bleeding disorders: Advances in management. *Haemophilia* 2024; 30(Suppl 3):60-69.
9. Zwagemaker AF, Gouw SC, Jansen NW, et al. Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2021; 138:2258-2273.
10. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, et al. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. *Blood* 2024; 143:1355-1364.
11. Meunier S, Harroche A, Rauch A, et al. Severe haemorrhages leading to a diagnosis of rare bleeding disorder occur at a very young age: A study from the FranceCoag network. *Haemophilia* 2024; 30:981-987.

12. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): A report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia* 2017; 23:207-214.

13. Han JH, Dupervil B, Mahajerin A, et al. Clinical and treatment characteristics of infants and toddlers less than 2 years of age with hemophilia. *Blood Adv* 2024; 8:2707-2717.

14. Acharya SS, Coughlin A, DiMichele DM. Rare bleeding disorder registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004; 2:248-256.

15. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019; 133:415-424.

16. Shapiro A. The use of prophylaxis in the treatment of rare bleeding disorders. *Thromb Res* 2019; 181:590-602.

17. Peyvandi F, Mannucci PM, Asti D, Abdoullahi M, Di Rocco N, Sharifian R. Clinical manifestations in 28 Italian and Iranian patients with severe factor VII deficiency. *Haemophilia* 1997; 3:242-246.

18. Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, de Moerloose P. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 4):148-153.

19. 19. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, et al. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. *Eur J Haematol* 2023; 110:584-601.

20. Tosetto A, Badiee Z, Baghaipour MR, et al. Bleeding symptoms in patients diagnosed as type 3 von Willebrand disease: Results from 3WINTERS-IPS, an international and collaborative cross-sectional study. *J Thromb Hemost* 2020; 18:2145-2154.

21. Kracht MJ, Stein A, Knoll C, Gomez E, Quarmyne MO. A proposed algorithm for evaluation and management of pediatric hemophilia patients who present to the emergency department with head trauma. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69:e29811.

22. Andersson NG, Kenet G. Intracranial hemorrhages in neonates: incidence, risk factors, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2023; 49:409-415.

23. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26(Suppl 6):1-158.

24. Bhatti MQ, Gonzalez-Fernandez E, Bhatia K, et al. Neurological complications associated with hereditary bleeding disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2023; 23:751-767.

25. Glaeser-Khan S, Ito S, Sra M, et al. Emicizumab for preventing intracranial hemorrhage in infants with severe hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *Blood Adv* 2025; 9:6237-6245.

26. de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia* 2016; 22(Suppl 5):61-65.

27. Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiencies in 2016. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016:663-669.

28. Bressan S, Monagle P, Dalziel SR, et al. Risk of traumatic intracranial haemorrhage in children with bleeding disorders. *J Paediatr Child Health* 2020; 56:1891-1897.

29. Andersson NG, Wu R, Carcao M, et al. Long-term follow-up of neonatal intracranial haemorrhage in children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2020; 190:e101-e104.

30. Bladen M, Khair K, Liesner R, Main E. Long-term consequences of intracranial haemorrhage in children with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15:184-192.

31. Bladen M, Main E, Khair K, et al. The incidence, risk and functional outcomes of intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders at one haemophilia center. *Haemophilia* 2016; 22:556-563.

32. Chalmers EA, Alamelu J, Collins PW, et al. Intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders in the UK 2003-2015: a national cohort study. *Haemophilia* 2018; 24:641-647.

33. Evim MS, Ünüvar A, Albayrak C, et al. Risk factors for neurologic sequelae in children and adolescents with hemophilia after intracranial hemorrhage. *Res Pract Thromb Hemost* 2024; 8:102607.

34. Hu Q, Zhang A, Liu AG, et al. A retrospective analysis of intracranial hemorrhage in children with hemophilia A. *Curr Med Sci* 2018; 38:875-879.

35. Revel-Vilk S, Golomb MR, Achonu C, et al. Effect of intracranial bleeds on the health and quality of life of boys with hemophilia. *J Pediatr* 2004; 144:490-495.

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

VOLUMEN 30 • Nº EXTRAORDINARIO
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis

CONTENIDO

Nro	TRABAJOS A PREMIO	Pág.
8177	Utilidad diagnóstica de los anticuerpos antifosfolípidos isotipo IgM en el síndrome antifosfolípido pediátrico.	**346**
8190	Utilidad diagnóstica de los anticuerpos antifosfolípidos isotipo IgM en el síndrome antifosfolípido pediátrico.	**347**
8237	Vesículas extracelulares funcionalizadas con CD39/CD73 inhiben la agregación plaquetaria mediante la degradación de nucleótidos de adenina extracelulares.	**348**
8261	Frecuencia del haplotipo rs230511 de nfkb1 en una población de pacientes con neoplasias mieloproliferativas y su relación con el estado inflamatorio de la mielofibrosis	**349**
8305	Evaluación del uso del carbón activado para la eliminación de las interferencias de los anticoagulantes orales directos en pruebas clásicas y especiales de la coagulación	**350**
8320	Relación entre la actividad de los factores de la coagulación y el fenotipo hemorrágico en pacientes con deficiencias raras de la coagulación	**351**
	COMUNICACIONES ORALES	
8173	Estrategias para corregir la interferencia del FVIII en la cuantificación plasmática de emicizumab	**353**
8199	Asociación del genotipo F8 y variantes en genes inmunorreguladores con el resultado de la inducción de tolerancia inmune (ITI) en pacientes con hemofilia a severa (HAS) e inhibidores. Análisis exploratorio por secuenciación del exoma completo (WES).	**354**
8229	Verificación de almacenamiento en frío (hasta 14 días) concentrados de plaquetas en un hospital de alta complejidad en Argentina	**355**
8236	Análisis retrospectivo de la frecuencia de trombosis venosa incidental en pacientes con tumores sólidos: un estudio observacional	**356**
8249	Atención integral y evolución terapéutica de una cohorte pediátrica con hemofilia: experiencia de un único centro de alta complejidad	**357**
8262	Hemofilia Adquirida A: tratamiento hemostático, complicaciones y supervivencia. Datos del registro argentino	**358**
8269	Respuesta a la terapia inmunosupresora en Hemofilia adquirida: datos del registro Argentino	**359**
8281	Microangiopatía trombótica autoinmune pediátrica: análisis de una cohorte en un centro de referencia	**360**
8285	Contribución del ensayo de unión del factor von Willebrand (VWF) al colágeno (VWF:CBA3) en el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand	**361**
8287	Más allá del tiempo de lisis de euglobulinas (TLE) convencional: ensayo espectrofotométrico en plasma/citrato ácido para la evaluación de la fibrinolisis	**362**

8059	Trombocitopenia asociada a GFI1B: integración de datos clínicos, funcionales y genéticos para el diagnóstico de un caso pediátrico	**363**
8219	Deficiencia de plasminógeno y tratamiento con concentrado de plasminógeno humano	**364**
8277	El desafío de detectar un fibrinógeno Longman en un coagulómetro. A propósito de un caso.	**365**
8346	Trombosis arterial aortoilíaca extensa durante la ventana de alto riesgo trombótico del síndrome de POEMS. Reporte de un caso.	**366**
E POSTERS		
8154	Establecimiento y evaluación de cut-offs basados en la relación screening/ confirm sin normalización para anticoagulante lúpico	**372**
8193	Evaluación de la utilidad diagnóstica de la relación APTT sensible/ insensible en el algoritmo de laboratorio para la determinación del anticoagulante lúpico	**373**
8200	Concordancia metodológica del anticoagulante lúpico y caracterización de perfiles de anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico	**374**
8204	Reporte de caso: Interferencia analítica de inhibidor lúpico en el tiempo de protrombina	**375**
8206	Utilidad del prueba de inhibición de la tromboplastina tisular mediante tromboplastina recombinante como herramienta complementaria en la detección del anticoagulante lúpico	**376**
8248	Resultados preliminares del análisis de variantes genéticas del complemento en el síndrome antifosfolípido	**377**
8250	Desempeño diagnóstico del cociente directo Lupus Screen/Lupus Confirm para la detección del anticoagulante lúpico: Comparación con la Razón Normalizada.	**378**
8057	Síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS) y gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS) IGG: a propósito de un caso.	**379**
8151	Hemofilia adquirida y sindrome de Sjögren: reporte de un caso.	**380**
8254	Inhibidor de FXIII + probable LAHS: reporte de un caso.	**381**
8302	Hemofilia a adquirida: reporte de un caso clínico.	**382**
8312	Deficiencia adquirida inmunomediada de factor XIII: una causa subdiagnosticada de sangrado grave	**383**
8314	Sospecha de hemofilia b adquirida en paciente joven con inhibidor lúpico: desafío diagnóstico y terapéutico	**384**
8338	Hemofilia adquirida simulando maltrato: reporte de caso	**385**
8069	Impacto de la trombocitosis sobre la función del factor von Willebrand: análisis desde el laboratorio de hemostasia	**386**
8174	Prueba de paralelismo y su utilidad para diferenciar inhibidores de déficit de factores. A propósito de un caso.	**387**
8184	Rara combinación de déficits de factores v y x. A propósito de un caso.	**388**
8187	Estudio multicéntrico sobre deficiencia de factores poco frecuentes de la coagulación	**389**
8239	Frecuencia, causas y tratamiento de hipofibrinogenemia en un hospital de alta complejidad	**390**
8316	Déficit congénito de factor VII y el desafío del manejo hemostático: presentación de un caso con discordancia entre el laboratorio y el fenotipo de sangrado	**391**

8340	Estudio retrospectivo: correlación entre el APTT y los niveles de factor VIII en pacientes con sospecha de enfermedad de von Willebrand. Evaluación de la utilidad del APTT como herramienta de orientación.	**392**
8028	Deficiencia de hierro sin anemia y riesgo de hemorragia post parto	**393**
8153	Cuando los factores de riesgo se suman: un caso de trombosis venosa cortical cerebral aislada	**394**
8165	Hemofilia a adquirida postparto: el desafío del diagnóstico precoz ante una hemorragia puerperal catastrófica	**395**
8198	Microangiopatía trombótica y embarazo, desafío diagnóstico clínico y de laboratorio	**396**
8274	Experiencia en el uso de enoxaparina y adherencia a guías de profilaxis/ tratamiento de tromboembolismo venoso y síndrome antifosfolípido obstétrico en el embarazo	**397**
8323	Infarto Renal Agudo como Manifestación Inicial de Síndrome Antifosfolípido (SAF) Primario	**398**
8332	Embarazo y déficit congénito de factor X: desafíos en el manejo multidisciplinario	**399**
8213	Evaluación de isoformas asociadas a adamts13 en células MDA-MB-231 y su comportamiento frente a estrés genotóxico inducido por n-nitroso-n-metilurea	**400**
8233	Verificación analítica de la actividad ADAMTS13 medida por método de quimioluminiscencia en Argentina	**401**
8333	Recaídas en Púrpura Trombocitopénica Trombótica Inmune (PTTi): Importancia de la monitorización de ADAMTS13	**402**
8335	Diagnóstico y seguimiento de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT): experiencia de un hospital público en argentina.	**403**
8343	Evaluación preliminar de Technoscreen® para la exclusión de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en pacientes con diagnóstico de microangiopatía trombótica (MAT)	**404**
8179	Alteración en los parámetros de hemostasia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica expuestos y no expuestos a terapia de hipotermia.	**405**
8192	SAF primario pediátrico: el rol del laboratorio en la estratificación del riesgo.	**406**
8215	Deficiencia adquirida de factor XIII tras cirugía cardíaca pediátrica: relevancia diagnóstica de una causa infrecuente	**407**
8218	Eficacia de la L-arginina para reducir el uso de opioides en pacientes pediátricos hospitalizados con dolor vasooclusivo por enfermedad de células falciformes: una revisión sistemática y metaanálisis	**408**
8222	Inhibidor lúpico asociado a evento hemorrágico en pediatría	**409**
8298	Infarto agudo de miocardio como presentación de síndrome antifosfolipídico (SAF) en pediatría	**410**
8307	Púrpura trombocitopénica trombótica y lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso en pediatría	**411**
8072	Determinación del Intervalo o Valor de referencia (VR) de plaquetas y Volumen plaquetario medio (VPM) en adultos mayores.	**412**
8178	Intervalo de referencia de la fracción de plaquetas inmaduras en Sysmex XN 2000 en una población de Latinoamérica	**413**

8255	Fracción inmadura de plaquetas como predictor de engraftment plaquetario en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	**414**
8263	De la medicina popular a la evidencia in vitro: efecto antiplaquetario de extractos de "Zarzaparrillas" nativas	**415**
8266	Validación del ensayo de liberación de adenosin trifosfato (ATP) mediante lumi-agregometría plaquetaria	**416**
8299	Respuesta al tratamiento y recaída en PTI primaria y secundaria: análisis de una cohorte retrospectiva	**417**
8313	Evaluación de la fracción de plaquetas inmaduras (IPF) en porcentaje (%IPF) y valor absoluto (# IPF) en la diferenciación de trombocitopenias centrales y periféricas	**418**
8037	Enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer: Estudio descriptivo regional del Grupo Hematológico del Sur.	**419**
8052	Efectividad comparativa y seguridad del andexanet alfa frente al concentrado de complejo protrombínico de cuatro factores en el sangrado gastrointestinal asociado a inhibidores del factor Xa: una revisión sistemática y metaanálisis	**420**
8149	Accidente cerebrovascular isquémico recurrente en cáncer de pulmón ROS1 positivo: reporte de un caso	**421**
8182	Trombolisis con protocolo de infusión ultralenta en trombosis de prótesis valvular mecánica: serie de 4 casos	**422**
8188	Trombosis venosa cerebral características clinicoevolutivas y desafíos en el diagnóstico: experiencia de 5 años en un servicio de hematologia	**423**
8194	Variante atípica de protrombina en paciente con trombosis venosa profunda	**424**
8207	Eritrocitosis severa por testosterona como modificador del riesgo tromboembólico en fibrilación auricular	**425**
8209	Características clínicas, tratamiento y resultados de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes mayores de 80 años: estudio retrospectivo en un centro de tercer nivel en Uruguay (2020-2025).	**426**
8220	Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con síndrome de May-Thurner y trombosis venosa profunda tratados con terapia farmacomecánica	**427**
8243	Inhibidor de interferencia en linfoma b difuso de células grandes: reporte de un caso	**428**
8267	Estrategia fibrinolítica en la disfunción protésica valvular mecánica por trombosis (TVM): evolución clínica en dos escenarios heterogéneos.	**429**
8275	Comportamiento del tiempo de protrombina y APTT en pacientes ambulatorios bajo tratamiento con anticoagulantes orales directos: nuestra experiencia en el laboratorio	**430**
8294	Utilidad clínica y riesgo de muerte según el dímero D ajustado por edad	**431**
8295	Osteonecrosis asociada al síndrome antifosfolipídico	**432**
8319	Resistencia al efecto anticoagulante de la heparina secundaria a déficit adquirido de antitrombina III en un paciente crítico con policitemia vera: abordaje diagnóstico sistemático	**433**
8321	Alteraciones hemostáticas en el síndrome hemofagocítico con falla hepática aguda: desafíos para diferenciar coagulopatía de consumo y coagulopatía por hepatopatía	**434**
8325	Evento cardioembólico sistémico tras Neuroablación por Bloqueo Auriculoventricular. A propósito de un caso	**435**

8326	Incorporación del factor de von Willebrand al score ISTH: utilidad en el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada en sepsis	**436**
8328	Identificación de perfil de riesgo de desarrollo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes internados.	**437**
8334	Complicaciones trombóticas y hemorrágicas del tratamiento intervencionista en pacientes con tromboembolismo de pulmón (TEP) experiencia en un centro	**438**
8345	Cuando la Trombosis progresa pese a la anticoagulación: desafíos terapéuticos en un caso de Trombosis Venosa Profunda recurrente asociada a Cáncer	**439**
8175	Errores preanalíticos hemostasia: análisis de 6727 muestras en 4 años en un hospital de referencia	**440**
8251	Concordancia de la razón internacional normalizada (RIN) entre Coaguchek PRO II y Sta Compact MAX 3 (reactivo sta-neoptimal) en pacientes con tratamiento anticoagulante oral con antagonista de la vitamina K	**441**
8252	Comparación de pruebas de coagulación de rutina utizando diferentes reactivos y métodos de detección	**442**
8303	Desarrollo y aplicación de una herramienta basada en error grid clínico para evaluar el impacto potencial de la variabilidad analítica del RIN en scores de priorización para trasplante hepático	**443**
8310	Nuevos aportes de la física experimental al estudio de la hemostasia	**444**
8324	"Ensayos de mezcla con plasma normal para tiempo de trombina: evaluación de diferentes criterios y puntos de corte"	**445**
8339	Aplicación de reglas lógicas para la autovalidación de analitos en el laboratorio de hemostasia.	**446**
8159	El rol del laboratorio de hemostasia en el diagnóstico y monitoreo terapéutico de hemofilia adquirida: a propósito de un caso en Mar del Plata	**447**
8172	Prueba de desmopresina (DDAVP) en la enfermedad de von Willebrand (VWD): respuesta de los parámetros de laboratorio e impacto diagnóstico	**448**
8232	Ensayo de unión del Factor von Willebrand al colágeno: comparación de métodos de quimioluminiscencia vs. ELISA desarrollado en 2 laboratorios de hemostasia en Argentina	**449**
8246	Control hemostático con inmunoglobulina endovenosa en dos pacientes con síndrome de von Willebrand adquirido	**450**
8256	Caracterización genotípica de pacientes con VWD tipo 3; descripción de una nueva variante	**451**
8259	Pseudotumor hemofílico: evolución clínica, complicaciones y estrategias de manejo en una serie de casos	**452**
8268	Correlación fenotipo-genotipo en un caso de diagnóstico complejo de Enfermedad de Von Willebrand Tipo 2A-II: valor del análisis del perfil multimérico del factor von Willebrand y el estudio familiar	**453**
8270	VWF:GP1bM resuelve discrepancia diagnóstica en gemelos con variante del sitio de unión a ristocetina	**454**
8273	Desmopresina (DDAVP) y enfermedad de von Willebrand tipo 2B (VWD2B): reinterpretación de la restricción basada en el fenotipo	**455**

8279	Optimización de la tasa anualizada de sangrado en personas con hemofilia B bajo profilaxis con albutrepenonacog alfa	**456**
8286	Déficit de factor VIII (hemofilia a leve) y enfermedad de von Willebrand, utilidad de la prueba diagnóstica de desmopresina: reporte de un caso	**457**
8317	Síndrome de von Willebrand adquirido: importancia de las patologías adquiridas	**458**
8318	Factor de von Willebrand como biomarcador de activación endotelial en sepsis: influencia de la infección por VIH	**459**
8327	Alerta en Hemofilia Leve: Hematoma del psoas como una emergencia silenciosa y de alto riesgo	**460**
8329	Descripción de pacientes con hemofilia atendidos en dos hospitales de referencia de una provincia del nordeste argentino	**461**
8330	Salud sexual en pacientes con trastornos de la coagulación: necesidades de información, riesgos y barreras comunicativas	**462**
8208	El síndrome de hipoprotrombinemia por anticoagulante lúpico (LAHPS) como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico juvenil: una paradoja hemorrágica	**463**
8234	Hiperhomocisteinemia-homocistinuria como factor de riesgo vascular. Considerar los trastornos metabólicos poco frecuentes para una detección temprana y evitar complicaciones trombóticas	**464**
8245	Discrepancia metodológica en la determinación de proteína s libre. Reporte de un caso	**465**
8276	Trombolíticos de tercera generación y su impacto en las pruebas clásicas de coagulación: reporte de caso	**466**
8296	Sindrome anticoagulante lúpico e hipoprotrombinemia	**467**
8309	Cuando las pruebas globales marcan la diferencia. A propósito de un caso.	**468**
8336	Lecciones aprendidas durante el estudio de trombofilia	**469**

Trabajos a Premio
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis

8177	Utilidad diagnóstica de los anticuerpos antifosfolípidos isotipo IgM en el síndrome antifosfolípido pediátrico.
8190	Utilidad diagnóstica de los anticuerpos antifosfolípidos isotipo IgM en el síndrome antifosfolípido pediátrico.
8237	Vesículas extracelulares funcionalizadas con CD39/CD73 inhiben la agregación plaquetaria mediante la degradación de nucleótidos de adenina extracelulares.
8261	Frecuencia del haplotipo rs230511 de nfkb1 en una población de pacientes con neoplasias mieloproliferativas y su relación con el estado inflamatorio de la mielofibrosis
8305	Evaluación del uso del carbón activado para la eliminación de las interferencias de los anticoagulantes orales directos en pruebas clásicas y especiales de la coagulación
8320	Relación entre la actividad de los factores de la coagulación y el fenotipo hemorrágico en pacientes con deficiencias raras de la coagulación

8177

Utilidad diagnóstica de los anticuerpos antifosfolípidos isotipo IgM en el síndrome antifosfolípido pediátrico.

Pediatria

Annetta S.[1], Sueldo R.[1], Cervio C.[1], Bianco M.[1], Sciuccati G.[1], Hepner M.[1], Frontroth J.[1]

[1]*Hospital de Pediatría Prof. Dr. JP. Garrahan*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El rol de los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anti-beta2 glicoproteína I (aβ2GPI) de isotipo IgM como criterio de laboratorio para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido (SAF) es motivo de debate, especialmente en pediatría, donde la evidencia es limitada. Evaluar la utilidad diagnóstica del isotipo IgM de forma aislada (IgMa) y en perfiles combinados de positividad múltiple (IgMpm) con otros anticuerpos antifosfolípidos (aFL), en pacientes pediátricos con SAF trombótico.

METODOLOGÍA:
Estudio retrospectivo de un único centro pediátrico (enero2010-diciembre2025). Se comparó una cohorte con trombosis (venosa, arterial y/o de la microcirculación) frente a un grupo control con patologías autoinmunes sin eventos trombóticos. En todos los pacientes se evaluó: anticoagulante lúpico (AL) (Diagnostica Stago®S.A.S, Asnières, Francia), aCL (IgG/IgM) y aβ2GPI (IgG/IgM) (QUANTA Lite® ELISA, Inova Diagnostics, San Diego, EE. UU.) siguiendo las guías ISTH. El diagnóstico de SAF se estableció según los criterios de Sydney 2006: presencia de un evento trombótico confirmado objetivamente y positividad persistente de aFL en ≥2 determinaciones separadas entre sí por al menos 12 semanas. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de IgMa y de IgMpm con AL y/o isotipo IgG, calculando la sensibilidad, especificidad y odds ratio(OR) con IC95%, mediante software MedCalc (MedCalc Software Ltd.).

Tabla 1

Perfiles de Positividad	SAF (n=47) n (%)	SAF con recurrencia (n=9) n (%)	Grupo Control (n=154) n (%) *
ISOTIPO IgM AISLADO			
aCL IgM	1 (2,1)	0	16 (10,4)
aβ2GPI IgM	1 (2,1)	0	1 (0,6)
aCL IgM + aβ2GPI IgM	0	0	5 (3,2)
ISOTIPO IgM EN PERFILES DE DOBLE O TRIPLE POSITIVIDAD			
AL + aCL IgM	8 (17,0)	3 (33,3)	4 (2,6)
AL + aβ2GPI IgM	3 (6,4)	2 (22,2)	2 (1,3)
AL + aCL IgG + aCL IgM	2 (4,3)	0	0
AL + aCL IgG + aβ2GPI IgM	2 (4,3)	0	2 (1,3)
AL + aCL IgG + aβ2GPI IgG + aCL IgM	1 (2,1)	0	0
AL + aCL IgG + aβ2GPI IgG + aβ2GPI IgM	1 (2,1)	0	0
*Otros perfiles combinados con IgM***	0	0	16 (10,4)
OTROS PERFILES SIN ISOTIPO IgM			
AL	15 (31,9)	1 (11,1)	16 (10,4)
aCL IgG	4 (8,5)	0	3 (1,9)
aβ2GPI IgG	1 (2,1)	0	1 (0,6)
AL + aCL IgG	6 (12,8)	2 (22,2)	3 (1,9)
AL + aβ2GPI IgG	1 (2,1)	1 (11,1)	0
AL + aCL IgG + aβ2GPI IgG	1 (2,1)	0	4 (2,6)

** Los pacientes con aFL negativos pertenecientes al grupo control representaron el 52,6% (n=81) .*
*** Agrupa las combinaciones minoritarias remanentes, específicas del grupo control, con frecuencias individuales extremadamente bajas.*

RESULTADOS:
De 824 pacientes con trombosis, 47 (5,7%) cumplieron criterios de SAF (mediana de edad: 13,2años; RIC:10,5-15,9). Grupo control: 154 pacientes (mediana de edad: 11,2años; RIC:7,0-14,5). La Tabla 1 describe los perfiles de positividad. La presencia de IgMa se observó en 2/47(4,3%) pacientes con SAF, ambos con trombosis de la vena central de la retina (TVCR) (edades: 10 y 15,7años) y en 22/154(14,3%) controles. La positividad de IgMpm se detectó en 17/47 (36,2%) pacientes con SAF y en 24/154(15,6%) controles. La Tabla 2 muestra los parámetros de sensibilidad, especificidad y OR. Se observó recurrencia trombótica en 9/47 (19,1%) pacientes de los cuales 5/9 (55,6%) presentaron IgMpm con AL.

CONCLUSIONES:
En esta extensa cohorte pediátrica, la positividad de IgM aislada mostró buena especificidad con baja sensibilidad para el diagnóstico de SAF, aunque fue determinante para el diagnóstico en dos pacientes con TVCR. La presencia de IgM en perfiles combinados mejoró la sensibilidad manteniendo similar especificidad y una asociación de riesgo estadísticamente significativa con el SAF. Adicionalmente, la frecuencia de IgM en perfiles de doble positividad en pacientes con recurrencia trombótica podría contribuir a la estratificación del riesgo. Estos resultados respaldan mantener la determinación del isotipo IgM como parte de la evaluación integral de los aFL en el SAF pediátrico.

Tabla 2

Variable Evaluada	Sensibilidad % (IC95%)	Especificidad % (IC95%)	OR (IC95%)	Valor de p
IgM Aislada (n = 2)	4,26 (0,52 – 14,53)	85,71 (79,15 – 90,83)	0,27 (0,06 – 1,17)	0,081
IgM Combinada (n = 17)	36,17 (22,74 – 51,46)	84,42 (77,67 – 89,78)	3,07 (1,49 – 6,32)	0,002

8190

Tromboembolismo venoso clínicamente no sospechado (TEVns) en pediatría

Pediatria

Bianco M.[(1)], Cervio C.[(1)], Annetta E.[(1)], Frontroth J.[(1)], Diaz L.[(1)], Candas A.[(1)], Novello F.[(1)], Sueldo E.[(1)], Pepe C.[(1)], Hepner M.[(1)], Sciuccati G.[(1)]

[(1)] *Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan"*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El TEVns se define como aquel TEV diagnosticado de forma incidental o mediante "screening" en pacientes asintomáticos. La indicación de la terapia antitrombótica(TAT) en este escenario clínico es controvertida. Describir una cohorte pediátrica con TEVns y comparar sus características, la TAT y la evolución frente a una cohorte con TEV sintomático(TEVs).

METODOLOGÍA:
Estudio observacional, retrospectivo y analítico: enero/2015-diciembre/2024. Se registraron prospectivamente niños (1mes-18 años) consecutivos con un primer TEV. Se excluyó: trombosis venosa cerebral. Se definió TEVns según recomendaciones ISTH/2022. No se realizaron estudios de "screening" para TEV. Se compararon: variables demográficas y clínicas, recanalización, progresión, recurrencia y síndrome post-trombótico(SPT). Estadística: chi-cuadrado, Student-test (p<0,05:significativo).

RESULTADOS:
Se diagnosticó TEVns en 268/629(42,6%) niños con primer TEV durante la realización de estudios de imágenes para: colocación de catéter venoso central(CVC)(31,3%), monitoreo postoperatorio(22%), búsqueda de focos infecciosos profundos(17,1%), estadificación de cáncer(9,3%), evaluación de enfermedades sistémicas(7%), otros(13,3%). Resultados: Tablas 1&2

Los pacientes con TEVns presentaron menor edad(2,3 vs. 4,7años; p=0,0001), mayor frecuencia de hospitalización al diagnóstico(94% vs. 86,3%; p = 0,002), trombosis no oclusivas(57,5% vs. 40,2%; p<0,0001), intracardíacas(10,8% vs. 3,1%; p=0,0001), trombosis asociadas a CVC(75% vs. 64%; p=0,003), cardiopatías(29,1 % vs. 19,1 %; p = 0,003) y síndrome de intestino corto dependientes de nutrición parenteral total(NPT)(9,3 % vs. 3,9 %; p = 0,005). El estudio de trombofilia no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

El TEVns mostró tasas significativamente menores de progresión trombótica(1.9% vs. 8.9%; p=0.0002) y SPT(11.9% vs. 25.7%; p=0.002) en comparación con el TEVs, mientras que la recurrencia fue similarmente elevada en ambas cohortes(23.9% TEVns vs. 19.4% TEVs; p>0.05). Comparado con los pacientes no tratados, la TAT en el grupo TEVns se asoció a una tasa significativamente mayor de recanalización completa(62,8% vs. 37,5%; OR 2,81, p=0,046); no así en la cohorte TEVs ni en el subgrupo con TEV de extremidades. La mortalidad global fue elevada en ambos grupos(~23%) en relación a la severidad de las enfermedades de base, con una mortalidad atribuible a trombosis baja(<1%).

CONCLUSIONES:
En esta extensa cohorte pediátrica, se detectó una alta prevalencia de TEVns, especialmente en pacientes menores de dos años, hospitalizados y con condiciones clínicas complejas.
La terapia antitrombótica se asoció a una mayor tasa de recanalización, aunque el tamaño muestral del grupo no tratado limita la significancia estadística de este hallazgo.
Las tasas de recurrencia y SPT observadas en el TEVns, obligan a individualizar la decisión terapéutica y a realizar un seguimiento prolongado de estos pacientes.

Tabla 1. Características de la cohorte por grupo

Tabla 1: Características de la cohorte por grupo					
Pacientes		TEVns n=268	TEVs n=361	p-valor	OR (CI 95%)
Edad, años, mediana (rango)		2,3 (0,1-17,3)	4,7 (0,1-18,0)	0,0001	
Sexo, masculino, n (%)		149 (55,6)	206 (57)	n.s.	0,94 (0,68-1,29)
Consultorio externo, n (%)		16 (6)	49 (13,7)	0,002	0,40 (0,22-0,72)
Internación	Unidad de cuidados intensivos pediátricos, n (%)	92 (34,3)	106 (29,3)	n.s.	1,25 (0,89-1,76)
	Unidad de cuidados intensivos cardiovasculares, n (%)	52 (19,4)	51 (14,1)	n.s.	1,46 (0,95-2,23)
	Otra, n (%)	108 (40,3)	155 (42,9)	n.s.	0,89 (0,65-1,23)
Factores de riesgo y/o Condiciones clínicas asociadas	TVP relacionada a catéter, n (%)	201 (75)	231 (64)	0,003	1,77 (1,25-2,51)
	Leucemia/Linfoma, n (%)	31 (11,6)	45 (12,5)	n.s.	0,91 (0,56-1,49)
	Tumores sólidos, n (%)	21 (7,8)	40 (11,1)	n.s.	0,68 (0,39-1,18)
	Cardiopatías, n (%)	78 (29,1)	69 (19,1)	0,003	1,73 (1,19-2,51)
	Infección/sepsis, n (%)	149 (55,6)	185 (51,2)	n.s.	1,19 (0,86-1,63)
	Cirugía mayor, n (%)	137 (51,1)	148 (41)	0,012	1,50 (1,09-2,06)
	Síndrome de intestino corto con dependencia de NTP, n (%)	25 (9,3)	14 (3,9)	0,005	2,54 (1,29-5,0)
	LES y otras enfermedades autoinmunes, n (%)	8 (3)	8 (2,2)	n.s.	1,35 (0,50-3,66)
	Síndrome nefrótico, n (%)	7 (2,6)	8 (2,2)	n.s.	1,18 (0,42-3,30)
	Obesidad, n (%)	6 (2,2)	27 (7,5)	0,004	0,28 (0,11-0,69)
	Anticonceptivos orales, n (%	0	2 (0,6)	-	0,76 (0,01-5,60)
	Ninguno, n (%)	0	18 (4,9)		0,03 (0,001-0,51)
Pruebas de trombofilia	Protrombina G20210A heterocigota, n / pacientes(pts) evaluados (%)	0/16	3/64 (4,6%)	-	
	Factor V Leiden heterocigota, n / pts evaluados (%)	2/16 (12,5%)	3/64 (4,6%)	n.s.	2,90 (0,44 – 19,06)
	Deficiencia congénita de antitrombina, n / pts evaluados (%)	0/16	2/64 (3,1%)	-	
	Deficiencia congénita de proteína S, n / pts evaluados (%)	0/16	1/64 (1,5%)	-	
	Deficiencia congénita de proteína C, n / pts evaluados (%)	0/16	1/64 (1,5%)	-	
	Positividad persistente de aFL, n / pts evaluados (%)	2/23 (8,7%)	8/81 (9,9%)	n.s.	0,87 (0,17 – 4,41)
	Deficiencia adquirida de A1, n / pts evaluados (%)	8/17 (6,7%)	22/36 (61,1%)	n.s.	3,33 (0,88 – 12,67)
Ubicación anatómica	TVP de extremidad inferior, n (%)	107 (39,9)	234 (64,5)	<0,0001	0,36 (0,26-0,51)
	TVP de extremidad superior, n (%)	98(36,5)	95 (26,3)	0,007	1,61 (1,14-2,28)
	TVP de extremidad inferior y superior, n (%)	18 (6,7)	10 (2,8)	0,005	3,17 (1,36-7,42)
	Tromboembolismo pulmonar (TEP), n (%)	5 (1,9)	13 (3,6)	n.s.	0,51 (0,18-1,45)
	Trombosis intracardiaca, n (%)	29 (10,8)	11 (3,1)	0,0001	3,86 (1,89-7,86)
	TEV intraabdominal, n (%)	19 (7,1)	19 (5,3)	n.s.	1,37 (0,71-2,65)
	Otra, n (%)	2 (0,7)	3 (0,8)	n.s.	0,89 (0,14-5,40)
Oclusión trombótica venosa	Completa n (%)	99 (36,9)	202 (55,9)	<0,0001	0,46 (0,33-0,63)
	Parcial, n (%)	154 (57,5)	145 (40,2)	<0,0001	2,01 (1,46 2,77)
	Completa y parcial, n (%)	12 (4,5)	12 (3,3)	n.s.	1,36 (0,60-3,08)
	No registrado, n (%)	3 (1,1)	2 (0,6)	n.s.	
Diagnóstico por Imágenes	Ecografía Doppler color, n (%)	169 (63,1)	319 (88,4)	<0,0001	0,22 (0,15-0,33)
	Ecocardiograma Doppler color, n (%)	70 (26,1)	33 (9,1)	<0,0001	3,51 (2,24-5,51)
	Ecografía abdominal, n (%)	40 (14,9)	18 (5)	0,0002	3,34 (1,86-5,97)
	Tomografía computada, n (%)	63 (23,5)	80 (22,2)	n.s.	1,07 (0,74-1,57)
	Venografía, n (%)	26 (9,7)	22 (6,1)	n.s.	1,65 (0,91-2,99)
	Resonancia magnética nuclear, n (%)	3 (1,1)	7 (1,9)	n.s.	0,57 (0,14 2,23)
Tratamiento anticoagulante, n (%)	Pacientes anticoagulados, n (%)	241 (89,9)	341 (94,5)	0,033	0,52 (0,28-0,95)
	Heparina no fraccionada (HNF), n (%)	20 (8,3)	40 (11,1)	n.s.	0,73 (0,41-1,27)
	Heparina de bajo peso molecular (HBPM), n (%)	241 (100)	337 (98,8)	n.s.	6,44 (0,34-120,1)
	Antagonistas de la vitamina K (AVK), n (%)	81 (33,6)	153 (44,9)	0,0062	0,62 (0,44-0,87)
Motivo por el cual no se Indicó TAT	Contraindicación, n (%)	14 (5,2)	20 (5,5)	n.s.	
	Decisión del equipo tratante, n (%)	13 (4,9)	0	-	

TVP: Trombosis venosa profunda, LES: lupus eritematoso sistémico, NPT: nutrición parenteral total, aAF: anticuerpos antifosfolípidos, n.s.: no significativo, TAT terapia antitrombótica

Tabla 2. Resultados

Tabla 2. Resultados													
Resultados			TEVns	TEVs			TEVns			TEVs			
			Eventos totales n=268 Compromiso extremidad n=223	Eventos totales n=361 Compromiso de extremidad n=339	p-valor	OR (IC 95%)	Con tto anticoagulante del primer evento (n=241)	Sin tto anticoagulante del primer evento (n=27)	p-valor	OR (IC 95%)	Con tto anticoagulante del primer evento n=341	Sin tto anticoagulante del primer evento n=20	p-valor	OR (IC 95%)
Resolución trombótica (Todas las ubicaciones)	Completa, n / n evaluados (%)		131/213 (80,9)	165/369 (53,8)	n.s.	1,33 (0,29-0,93)	125/199 (60,8)	6/16 (37,5)	0,046	2,81 (0,96-8,04)	156/293 (53,5)	7/11 (65,4)	n.s.	0,65 (0,18-2,39)
	Parcial, n /n evaluados (%)		46/215 (22,3)	75/369 (24,7)	n.s.	0,87 (0,57-1,32)	42/199 (21,1)	6/16 (37,5)	n.s.	0,44 (0,15-1,29)	74/293 (25,3)	1/11 (9,1)	n.s.	3,39 (0,42-26,96)
	Sin recanalización, n /n evaluados (%)		36/215 (16,8)	65/303 (21,5)	n.s.	0,75 (0,46-1,15)	32/199 (16,1)	4/16 (25)	n.s.	0,57 (0,17-1,89)	63/293 (21,2)	3/11 (27,3)	n.s.	0,75 (0,18-2,75)
Resolución trombótica de extremidad (TVP)	Completa, n / n evaluados(%)		97/173 (56,1)	155/288 (54,2)	n.s.	0,93(0,63-1,36)	91/157 (58)	6/16 (37,5)	n.s.	2,29 (0,75-6,6)	145/275 (52,7)	7/11 (63,6)	n.s.	0,64 (0,18-2,26)
	Parcial, n /n evaluados (%)		43/173 (24,8)	72/288 (25,2)	n.s.	0,98 (0,63-1,52)	37/157 (23,5)	6/16 (37,5)	n.s.	0,51 (0,17-1,5)	71/275 (25,8)	1/11 (9,1)	n.s.	3,4 (0,47-27,8)
	Sin recanalización, n /n evaluados (%)		33/173 (19,1)	59/288 (20,5)	n.s.	0,90 (0,56-1,45)	29/157 (18,5)	4/16 (25)	n.s.	0,67 (0,20-2,25)	59/275 (20,5)	3/11 (27,3)	n.s.	0,68 (0,17-2,65)
Progresión, n (%)			5 (1,9)	32 (8,9)	0,0002	0,19 (0,07-0,50)	3 (1,2)	0	-	1,20 (0,06-23,01)	31 (9,1)	1 (5)	n.s.	1,9 (0,24-14,67)
Recurrencia, n (%)			64 (23,9)	70 (19,4)	n.s.	1,30 (0,88-1,91)	59 (24,5)	5 (18,5)	n.s.	1,42 (0,51-3,93)	67 (19,6)	3 (15)	n.s.	1,38 (0,39-4,86)
Mortalidad global, n (%)			65 (24,3)	79 (21,9)	n.s.	1,14 (0,78-1,66)	55 (22,8)	10 (37)	n.s.	0,50 (0,21-1,16)	67 (19,6)	12 (60)	<0,0001	0,16 (0,06-0,41)
Mortalidad atribuible a trombosis, n (%)			1 (0,4)	3 (0,8)	n.s.	0,33 (0,03-3,0)	1 (0,4)	0	-	0,33 (0,013-8,35)	3 (0,87)	0	-	0,52 (0,027-10,05)
Seguimiento total de la cohorte (años), mediana, (rango)			2,64 (0-10,92)	2,13 (0-11,32)			2,88(0-11,32)	0,98(0-10,92)			2,67(0-11,32)	0,43(0-10,26)		
Síndrome postrombótico(SPT) (n) / n evaluados (%)			16/135 (11,9)	59/230 (25,7)	0,002	0,38 (0,21-0,71)	15/120 (12,5)	1/15 (6,6)	0,682	1,99 (0,24 – 16,57)	39/223 (26,4)	0/7		
Seguimiento SPT (años), mediana (rango)			4,01 (0,1-11,3)	3,19 (0,5-10,92)			4,16(0,08-10,92)	4,13(0,49-10,04)			3,19(0,08-10,92)	3,2(0,94-10,26)		

8237

Vesículas extracelulares funcionalizadas con CD39/CD73 inhiben la agregación plaquetaria mediante la degradación de nucleótidos de adenina extracelulares.

Plaquetas

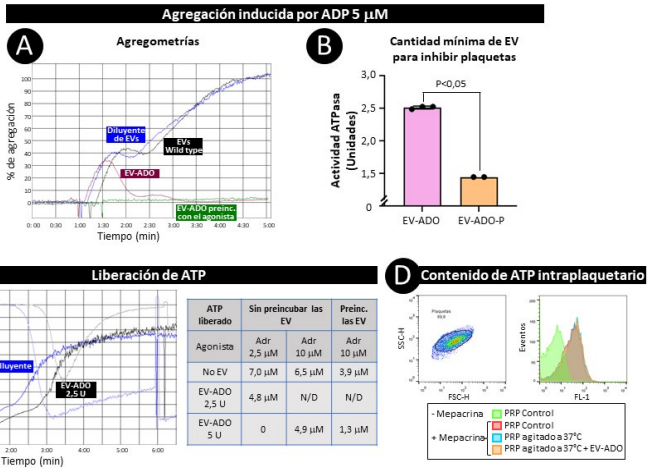
Pérez P.[1], Alberto M.[2], Pi N.[3], Cohen E.[3], Siraly K.[3], Grosso T.[1], Fabiani M.[4], Ostrowski M.[1], Pozner R.[5]

[1] Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), [2]Instituto de Investigaciones Hematológica (IIHema) – Academia Nacional de Medicina.,[3] Escuela ORT Argentina,[4] Instituto de investigaciones en Bacteriología y Virología Molecular (IBaViM),[5] Instituto de Medicina Experimental (IMEX) - CONICET/ Academia Nacional de Medicina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Las vesículas extracelulares (EVs) son nanopartículas biocompatibles, de baja inmunogenicidad, y gran potencial como plataformas de terapias dirigidas. El ADP extracelular (como parte del sistema purinérgico), vincula la enfermedad cardiovascular, inflamación y trombosis, dado que promueve tanto la activación plaquetaria como la respuesta inflamatoria. No obstante, la conversión del ADP a adenosina, ejerce un efecto anti-inflamatorio y pro-resolutivo. Por ello, diseñamos EVs derivadas de células HEK293T que expresan en su membrana las ectonucleotidasas CD39 y CD73 (EV-ADO), capaces de generar adenosina a partir de ATP/ADP/AMP extracelular; y otras que adicionalmente, expresan PSGL-1 (EV-ADO-P) para favorecer su unión a selectinas.
El objetivo de este estudio fue analizar la capacidad antiplaquetaria de ambas EVs en un sistema biológico como es el plasma rico en plaquetas (PRP).
METODOLOGÍA:
Las EVs presentaron una distribución de tamaño típica (nanoparticle tracking análisis) y expresaron marcadores canónicos (Western blot) junto a altos niveles de CD39/CD73 y PSGL-1 (citometría de captura en beads). Ambas EVs presentaron una actividad enzimática robusta, hidrolizando eficientemente ATP y AMP (ensayos de bio-luminiscencia medidos en U/ml).
RESULTADOS:
A nivel de las plaquetas, las EV-ADO inhibieron la agregación inducida por ADP, mientras que las EVs derivadas de HEK293T sin modificar (Wild type) no presentaron ningún efecto (Figura 1A). Comparando entre ambas EVs funcionalizadas, las EV-ADO-P fueron aún más efectivas para inhibir la agregación secundaria (Figura 1B), indicando una mejor función antiplaquetaria por el agregado de PSGL-1.Cuando se utilizó adrenalina 2,5 uM como agonista, se observó una reducción en la liberación de ATP (en un 31%) con una dosis de 2,5 U de EV-ADO, mientras que una dosis de 5 U la inhibió completamente. Es interesante destacar que el ATP liberado en presencia de EV-ADO también fue degradado luego de su liberación (Figura 1C), demostrando directamente la actividad catalítica de las EVs en el contexto biológico del PRP. Finalmente, para identificar si la degradación de ATP era intragranular, se incubaron plaquetas con EV-ADO 5 U (30 min, 37°C, con agitación) y se marcaron con mepacrina. No se observaron cambios en el contenido de ATP intraplaquetario con respecto a plaquetas control (Figura 1D) indicando que las EV-ADO degradan los nucleótidos de adenina luego su liberación.
CONCLUSIONES:
Estos resultados demuestran que EV-ADO y EV-ADO-P tienen un efecto antiagregante, promoviendo la degradación de los nucleótidos de adenina en plaquetas humanas en condiciones normales de agregación, posicionándolas como una estrategia terapéutica innovadora para el potencial tratamiento dirigido de patologías trombóticas y/o tromboinflamatorias.

Figura 1.



8261

Frecuencia del haplotipo rs230511 de nfkb1 en una población de pacientes con neoplasias mieloproliferativas y su relación con el estado inflamatorio de la mielofibrosis.

Trombosis general

Gartenkrot Casal J.[1], Lev P.[1], Paredes E.[1], Cellucci A.[1], Caula V.[2], Verri V.[2], Cortes Guerrieri V.[2], Castro Rios M.[3], Sackmann F.[4], Moiraghi B.[5], Larripa I.[6], Marta R.[1], Glembotsky A.[1], Heller P.[1], De Luca G.[1]

[1] Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, IDIM UBA-CONICET, [2] Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, [3] Consultorios Hematológicos, [4] Fundaleu, [5] Hospital Ramos Mejía, [6] Academia Nacional de Medicina, IMEX-CONICET

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La Mielofibrosis (MF) es la Neoplasia Mieloproliferativa crónica (NMP) de peor evolución. Presenta un estado inflamatorio crónico, mediado por la activación constitutiva del JAK2 junto con la activación aberrante de la vía de señalización inflamatoria NF-kB, que contribuye a la progresión de la enfermedad. Recientemente, se describió que el haplotipo rs230511 en el gen NFKB1 induce un splicing alternativo generando una isoforma disfuncional que atenúa la respuesta inflamatoria. El objetivo fue determinar la frecuencia del haplotipo rs230511 en pacientes con MF, comparando su prevalencia con controles sanos (C) y otras NMP, y evaluar el rol modulador sobre la inflamación en la MF.

METODOLOGÍA:
El polimorfismo rs230511 (cambio C>T) se detectó mediante PCR-RFLP a partir de ADN de leucocitos totales. Los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias y Proteína C Reactiva ultrasensible (PCR-us) se midieron mediante ELISA.

RESULTADOS:
Se estudiaron 47 C, 95 MF, 38 Trombocitemia Esencial (TE) y 20 Policitemia Vera (PV). La frecuencia del haplotipo en homocigosis (T/T) fue de 14.9%, 6.2%, 5.4%, 5.0% y en heterocigosis (C/T) 38.3%, 43.7%, 45.9%, 40.0% en C, MF, TE y PV, respectivamente, P=NS. En los pacientes con MF, se observó que los heterocigotas tendieron a presentar menores niveles de mediadores inflamatorios río abajo de NF-kB que los wild-type (WT) (C/C): IL-1β (mediana 0.16 vs 0.26; P=0.06); IL-6 (mediana 4.63 vs. 7.50, P=NS), como también menores niveles de PCR-us, marcador de inflamación sistémica, (mediana 993.2 vs. 2943.0; P=0.06), mientras que no se encontraron diferencias en los niveles de IL-18 (mediana 307.50 vs. 253.50, P=NS), citoquina no dependiente de NF-kB. Asimismo, al categorizar a los pacientes según los niveles de PCR-us encontramos que solo 11% de los heterocigotas presentaba PCR-us elevada mientras que en los WT el 50% (P<0.01, OR=8.0, 95%IC 1.9-28.6). No se encontró relación entre el haplotipo y el perfil de mutaciones, síntomas constitutivos, valores del hemograma, categorías de riesgo (DIPSS), ni la evolución. Si bien hubo menor frecuencia de eventos trombóticos en pacientes heterocigotas vs. WT, la diferencia no fue significativa (10.0% vs 22.9%, respectivamente, P=NS).

CONCLUSIONES:
En conclusión, la frecuencia del haplotipo fue similar entre los distintos grupos de pacientes y controles, indicando que el mismo no influye en el desarrollo de NMP ni en la presentación fenotípica (MF vs TE vs PV). Los menores niveles de mediadores inflamatorios en individuos con MF heterocigotas sugiere que la presencia del haplotipo podría ejercer un rol protector, atenuando el fenotipo inflamatorio propio de la MF.

8305

Evaluación del uso del carbón activado para la eliminación de las interferencias de los anticoagulantes orales directos en pruebas clásicas y especiales de la coagulación

Laboratorio Clínico

Bergoglio M.[(1)], Parrado M.[(1)], Martinuzzo M.[(1)], López M.[(1)], Berger C.[(1)]

[(1)] *Hospital Italiano, Laboratorio Central*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Los Anticoagulantes Directos Orales (DOACs) interfieren en pruebas clásicas (Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT) y Tiempo de Trombina (TT)), y especiales (Antitrombina (AT), Veneno de Víbora de Russel diluído (dRVVT), Sílica Clotting Time (SCT)). Las dos últimas forman parte del anticoagulante lúpico (LAC), arrojando resultados tanto falsos positivos como negativos. Además, pueden sobreestimar la AT en el estudio de trombofilia.
Objetivo: Evaluar efecto del tratamiento de plasma citratado con carbón activado (CA), para la eliminación plasmática de DOACs y su efecto interferente en pruebas clásicas y especiales de coagulación.

METODOLOGÍA:
Estudio observacional experimental.
Se trataron 800µL de plasma citratado de muestras con DOACs, Heparina No Fraccionada (HNF), Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM), dicumarínicos (AVK) y LAC+, con 10mg de CA en polvo. Se homogeniza 20´, se centrifuga 10´ a 2000g y el sobrenadante se reprocesa con reactivos y coagulómetro de Werfen.

RESULTADOS:
Sin cambios significativos en resultados del pool normal (PN) pre y post-CA.
Post-CA se obtuvo un marcado descenso en los dosajes de DOACS alcanzando concentraciones residuales <20ng/dL en 9/10 Apixaban y 16/16 Rivaroxaban, (Figura 1A), asociado a un acortamiento del TP. Dabigatrán (N=13): 100% normalización del TT. En AVK, N=10, (Figura 1B) no se evidenció efecto o leve acortamiento en muestras con RIN elevado. HNF (N=8) y HBPM (N=11): no variación de anti Xa.
Pruebas especiales post-CA (Figura 2): Razón normatizada (RN) dRVVT-screen en 7/9 apixaban, 12/12 dabigatrán y 9/15 rivaroxaban originalmente prolongados dio < al punto de corte (PC). La RN SCT-Screen en 10/10 dabigatrán y 6/9 rivaroxaban con SCT originalmente prolongado acortaron a valores < al PC, sin cambios en apixaban (N=8) ya que presentaban resultados normales.
La AT apixaban (N=8) y rivaroxaban (N=10), arrojó resultados menores (p<0,003) evidenciando la sobreestimación generada por DOACS anti Xa.
En LAC+, la RN dRVVT-Screen/Confirm (N=10) y SCT-Screen/Confirm (N=11), arrojó resultados comparables pre y post-CA en la mayoría de las muestras.

CONCLUSIONES:
Se comprobó la eficacia del tratamiento de plasma citratado con CA para eliminar la interferencia de DOACs en pruebas clásicas y especiales.
Se estableció la especificidad del CA para eliminar DOACS, pero sin efecto en los resultados de los grupos control (AVK, HNF, HBPM, LAC). Se confirma la necesidad de suspender o eliminar DOAC anti Xa para dosar AT basados en FXa.

Figura 1.

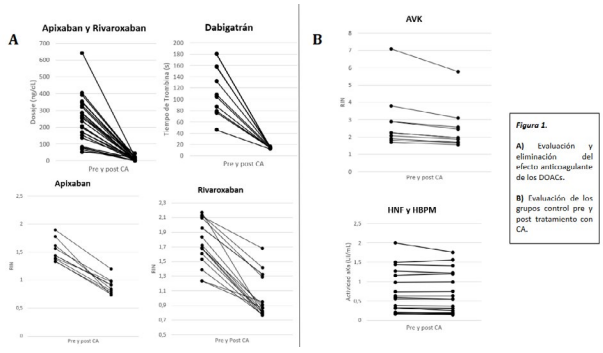


Figura 1.
A) Evaluación y eliminación del efecto anticoagulante de los DOACs.
B) Evaluación de los grupos control pre y post tratamiento con CA.

Figura 2.

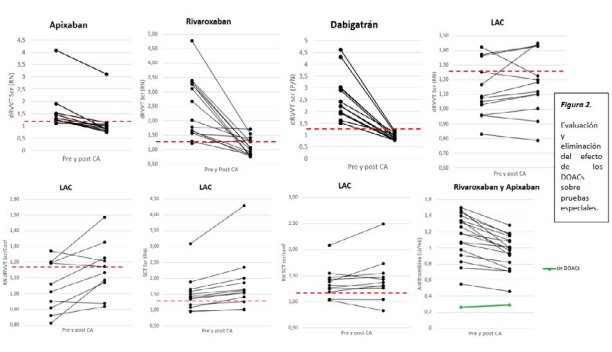


Figura 2.
Evaluación y eliminación del efecto de los DOACs sobre pruebas especiales.

8320

Relación entre la actividad de los factores de la coagulación y el fenotipo hemorrágico en pacientes con deficiencias raras de la coagulación.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Gowdak Mallorquin M.[(1)], Valda E.[(1)], Castera S.[(1)], Ibañez Polares S.[(1)], Ingratti M.[(1)], Alberto F.[(1)], Blanco A.[(1)], Sanchez Luceros A.[(1)]

[(1)] IIHEMA,Academia Nacional de Medicina,Instituto de investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex"

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

Hipótesis: En las deficiencias raras de la coagulación puede existir una discordancia entre el nivel de actividad plasmática del factor y la expresión clínica del sangrado; por lo tanto, el fenotipo hemorrágico no siempre puede predecirse por el nivel del factor.

Objetivo: Caracterizar la relación entre los niveles plasmáticos de los factores de coagulación y las manifestaciones hemorrágicas en pacientes con deficiencias raras de la coagulación.

METODOLOGÍA:

Se realizó un estudio retrospectivo (2021–2024) de una cohorte consecutiva de 745 individuos derivados por antecedentes personales y/o familiares de sangrado o con estudio prequirúrgico alterado. Se determinó la actividad de FV, FVII, FVIII, FX y FXI (método en una-etapa); el fibrinógeno (funcional e inmunológico); el FXIII (funcional) y el FXIII-A (inmunológico); el factor von Willebrand (VWF; actividad y antígeno) y la función plaquetaria (lumiagregometría).

Las deficiencias se clasificaron según el grado de actividad del factor en leve, moderado o grave según los puntos de corte establecidos por Peyvandi et al. 2012, mientras que la gravedad del fenotipo hemorrágico se clasificó conforme a los criterios de la European Network of Rare Bleeding Disorders.

RESULTADOS:

Se identificaron 142 pacientes (71% adultos, 54% mujeres) con deficiencias raras de la coagulación. Las características demográficas y los niveles de actividad de los factores se resumen en la Tabla. El 78% presentó fenotipo hemorrágico. Las deficiencias más frecuentes fueron FVII(44%), FV(20%) y FX(19%). El 10% presentó niveles disminuidos concomitantes de VWF y todos los pacientes mostraron estudios de función plaquetaria normales. Predominaron los fenotipos hemorrágicos grados II–III en todos los niveles de deficiencia (Figura). Se registraron episodios grado III incluso en pacientes con deficiencia leve, particularmente de FVII, mientras que no se observaron eventos grado III entre las deficiencias severas de esta cohorte. El 85% de los pacientes con deficiencia de FXI fueron sintomáticos. No se evidenció asociación entre el nivel de actividad del factor y la gravedad del fenotipo hemorrágico (χ^2=0,84), especialmente en la deficiencia de FVII (χ^2=0,78).

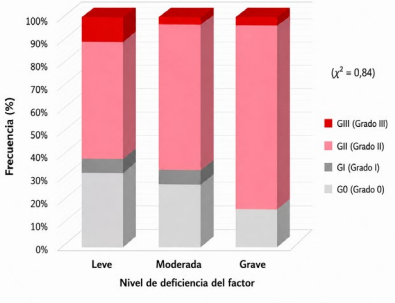
CONCLUSIONES:

La actividad plasmática de los factores de la coagulación no predijo la gravedad del fenotipo hemorrágico, particularmente en la deficiencia de FVII. Asimismo, la mayoría de los pacientes con deficiencia de FXI presentaron manifestaciones hemorrágicas independientemente del grado de deficiencia. Los niveles bajos concomitantes de VWF no modificaron el fenotipo sangrador. Estos hallazgos destacan la importancia de una evaluación integral del paciente para optimizar la estratificación del riesgo y tomar decisiones terapéuticas individualizadas.

Tabla: Características demográficas y niveles de actividad de los factores.

Factor	Total (n)	Hombres	Mujeres	< 18 años	Edad (rango) años	Actvidad del Factor (UI/dL)
FV	29	10	15	4	39 (10-84)	52 (22-69)
FV+FVIII	1	-	-	1	14	44
FVII	62	23	21	18	24 (6-91)	46 (2-69)
FX	27	7	9	11	36 (10-84)	57 (22-68)
FXI	7	4	2	1	21 (17-59)	30 (4-45)
FXIII	5	3	2	-	22 (20-68)	59 (49-68)
Fibrinógeno	11	5	4	2	26 (13-71)	188 (92-270)

Figura: Distribución de la gravedad del sangrado según el nivel de deficiencia del factor.



Clasificación:
Fibrinógeno: grave, no-detectable; moderada ≤0,1 g/L; leve >0,1 g/L. FV: grave, no detectable; moderada <10%; leve ≥10%. FVII: grave <10%; moderada 10-20%; leve >20%. FX: grave <10%; moderada 10–40%; leve >40%. FXIII: grave, no detectable; moderada <30%; leve ≥30%. Deficiencia combinada de FV+FVIII: grave <20 UI/dL; moderada 20–40 UI/dL; leve >40 UI/dL. (Peyvandi F et al., 2012).

8173	Estrategias para corregir la interferencia del FVIII en la cuantificación plasmática de emicizumab
8199	Asociación del genotipo F8 y variantes en genes inmunorreguladores con el resultado de la inducción de tolerancia inmune (ITI) en pacientes con hemofilia a severa (HAS) e inhibidores. Análisis exploratorio por secuenciación del exoma completo (WES).
8229	Verificación de almacenamiento en frío (hasta 14 días) concentrados de plaquetas en un hospital de alta complejidad en Argentina
8249	Atención integral y evolución terapéutica de una cohorte pediátrica con hemofilia: experiencia de un único centro de alta complejidad
8236	Análisis retrospectivo de la frecuencia de trombosis venosa incidental en pacientes con tumores sólidos: un estudio observacional.
8262	Hemofilia Adquirida A: tratamiento hemostático, complicaciones y supervivencia. Datos del registro argentino
8269	Respuesta a la terapia inmunosupresora en Hemofilia adquirida: datos del registro Argentino
8281	Microangiopatía trombótica autoinmune pediátrica: análisis de una cohorte en un centro de referencia
8285	Contribución del ensayo de unión del factor von Willebrand (VWF) al colágeno (VWF:CBA3) en el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand
8287	Más allá del tiempo de lisis de euglobulinas (TLE) convencional: ensayo espectrofotométrico en plasma/citrato ácido para la evaluación de la fibrinolisis
8059	Trombocitopenia asociada a GFI1B: integración de datos clínicos, funcionales y genéticos para el diagnóstico de un caso pediátrico
8219	Deficiencia de plasminógeno y tratamiento con concentrado de plasminógeno humano
8277	El desafío de detectar un fibrinógeno Longman en un coagulómetro. A propósito de un caso.
8346	Trombosis arterial aortoilíaca extensa durante la ventana de alto riesgo trombótico del síndrome de POEMS. Reporte de un caso.

8173

Estrategias para corregir la interferencia del FVIII en la cuantificación plasmática de emicizumab

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Sueldo E.[(1)], Annetta E.[(1)], Cervio C.[(1)], Bianco B.[(1)], Frontroth J.[(1)]

[(1)] Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Las personas con Hemofilia A (PcHA) pueden requerir tratamiento combinado con FVIII y emicizumab en situaciones particulares.
La presencia de FVIII puede sobreestimar los niveles plasmáticos de emicizumab (npE) cuando se utiliza el ensayo de una etapa modificado (modOSA).
Objetivos: Medir el efecto del FVIII sobre los npE y explorar estrategias para corregir esta interferencia.

METODOLOGÍA:
A)Efecto del FVIII sobre npE:
• 5 mezclas "in-vitro" de emicizumab y calibrador comercial de FVIII en diferentes proporciones.
• 5 muestras de una persona con Hemofilia A con inhibidor (PcHAInh,1.3UB/ml) en tratamiento combinado con emicizumab y concentrado de derivado plasmático de FVIII.
B)Estrategias de corrección:
1) Inactivación térmica preanalítica (ITpa) a 56°C/30minutos (ITpa56°30m) y a 56°C/1hora (ITpa56°1h):
-13 mezclas preparadas "in-vitro" con emicizumab y plasma deficiente en FVIII comercial en diferentes proporciones.
-31 muestras de 17 PcHA que recibían únicamente emicizumab.
-5 muestras de una PcHAInh en tratamiento combinado.
2) Fórmula matemática:
Desarrollada utilizando la correlación entre el ensayo cromogénico bovino de FVIII (CSA-bov) y un modOSA realizado con calibrador y controles preparados "home-made" (modOSA-hm).
3) Comparación de npE y actividad de FVIII (FVIII:OSA) en muestras obtenidas en EDTA.K3 versus citrato de sodio:
-5 muestras de PcHAInh en profilaxis con emicizumab.
-Medición de FVIII:OSA (C.K. Prest®) en 21 pacientes ambulatorios sin hemofilia a los 30,60,90y120 minutos (FVIII:OSA/120m) después de la centrifugación.

RESULTADOS:
Tablas 1y2: efecto del FVIII sobre npE y los resultados de las estrategias de corrección usando la fórmula matemática (modOSA-hm – 0,2637 × CSA-bov) y la ITpa.
Los npE post ITpa56°30m mostraron una recuperación aceptable, mientras que la ITpa56°1h provocó una pérdida significativa de emicizumab en muestras ex vivo.
Los npE en muestras con Citrato de sodio y con EDTA.K3 de las 5 PcHAInh fueron similares independientemente del tiempo de procesamiento: 33,7(17,6–41,4)µg/ml versus 33,1(16,4–46,6)µg/ml, respectivamente.
En las muestras con EDTA.K3, se observó una reducción superior al 90% de la actividad del FVIII únicamente en FVIII:OSA/120m; 1(0–16)UI/dL versus citrato de sodio 141(74–317)UI/dL.

CONCLUSIONES:
Se observó una sobreestimación(>20%) de los npE cuando el FVIII:C medido por ensayo cromogénico bovino fue superior a 40 UI/dL.
La ITpa56°30m y la fórmula matemática resultaron estrategias aceptables para estimar los npE en presencia de FVIII.
Utilizar EDTA.K3 permitió, obtener resultados similares de npE y eliminar más del 90% de la actividad del FVIII a los 120 minutos. Sin embargo, estos resultados deberían confirmarse en muestras de personas con Hemofilia A en tratamiento combinado.

Tabla 1. Resultados del efecto del FVIII sobre los npE y la estrategia de corrección con la fórmula matemática.

Muestras		Valor asignado de Emicizumab (µg/mL)	modOSA-hm * (µg/mL)	%REC *	Valor asignado de la actividad de FVIII (UI/dl)	CSA-bov* (UI/dl)	Valor calculado con la fórmula matemática
Mezclas "in vitro" N=5	1	0	25	**>1000**	109	113	-5
	2	25	48	**192**	82	90	24
	3	50	66	**132**	55	53	52
	4	75	82	109	27	30	74
	5	100	98	98	0	<1	98
Muestras "ex vivo" de una PcHAInh N=5	1**	61	61	100	N/A	<1	61
	2***	61	84	**138**	N/A	92	59
	3***	61	75	**123**	N/A	45	63
	4***	61	63	103	N/A	12	60
	5***	61	60	98	N/A	9	58

* modOSA-hm: Ensayo coagulométrico de una etapa modificado "home-made". STA® Immunodef VIII, C.K. Prest®.
* %REC: Porcentaje de recuperación analítica: (valor medido/valor asignado)*100.
* CSA-bov: Actividad de FVIII: Ensayo de FVIII cromogénico con componentes de origen bovino, Chromogenix Coamatic® FVIII.
** Muestras ex vivo de una PcHAInh en profilaxis con emicizumab, fase de mantenimiento
*** Muestras ex vivo de una PcHAInh en tratamiento combinado con emicizumab y FVIII (diferentes tiempos post infusión de un dpFVIII).
N/A: No aplica

Tabla 2. Resultados utilizando la inactivación térmica preanalítica a 56 °C como estrategia de corrección.

Muestras		npE (µg/ml) / %REC*	npE ITpa56°30m (µg/ml)	%REC*	%Pérdida **	npE ITpa56°1h (µg/ml)	%REC*	%Pérdida **
"In vitro": diluciones de Hemlibra® en plasma deficiente en FVIII comercial N=13	Mediana (min-max)	57 (14-118)	55 (14-116)	97 (88-100)	3 (0-12)	54 (14-108)	92 (80-98)	8 (2-20)
"Ex vivo": Muestras de 17 pacientes en profilaxis con emicizumab N=31	Mediana (min-max)	37 (9-69)	30 (10-60)	84 (70-100)	12 (0-30)	27 (8-52)	75 (60-96)	23 (4-40)
"Ex vivo": Muestras de PcHAInh N=5	1***	61 / 100	51	84	16	40	66	34
	2****	84 / 138	55	90	10	39	64	36
	3****	75 / 123	52	85	15	42	69	31
	4****	63 / 103	51	84	16	39	64	36
	5****	60 / 98	50	82	18	37	61	39

* %REC: Porcentaje de recuperación analítica: (valor medido/valor asignado)*100.
** %Pérdida: 100 - %REC.
*** Muestras ex vivo de una PcHAInh en profilaxis con emicizumab, fase de mantenimiento.
**** Muestras ex vivo de una PcHAInh en tratamiento combinado con emicizumab y FVIII (diferentes tiempos post infusión de un dpFVIII).

8199

Asociación del genotipo F8 y variantes en genes inmunorreguladores con el resultado de la inducción de tolerancia inmune (ITI) en pacientes con hemofilia a severa (HAS) e inhibidores. Análisis exploratorio por secuenciación del exoma completo (WES).

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos

Cifuentes H.[1], Ziegler B.[2], Radic P.[2], Abelleyro M.[2], Cocca A.[3], Del Río L.[3], Corró G.[1], Bruque C.[1], De Brasi C.[2], Neme D.[3], Delea M.[1], Rossetti L.[2]

[1] UCTHP - CONICET, Hospital de Alta Complejidad El Calafate - SAMIC, [2] Laboratorio de Genética Molecular de la Hemofilia (GMH), IMEX-CONICET-Academia Nacional de Medicina, [3] Fundación de la Hemofilia

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La estrategia de tratamiento para la erradicación de los inhibidores en pacientes con HAS es la ITI. El 60%-80% alcanzan la tolerancia, aunque los resultados siguen siendo variables. El perfil mutacional del gen F8 junto con la presencia de variantes de nucleótido único (SNVs) particulares en genes inmunorreguladores, influencia el resultado de la ITI en pacientes con HAS e inhibidores.
Analizar el perfil mutacional en F8 y SNVs en genes inmunorreguladores, y evaluar su influencia en el resultado de ITI en una cohorte de pacientes argentinos con HAS. Realizar un análisis exploratorio por WES.

METODOLOGÍA:
Analizamos las mutaciones del gen F8 en 63 pacientes con HAS e inhibidores sometidos a ITI. 55(87,3 %) altos respondedores y 8(12,7 %), bajos respondedores. Régimen ITI: dosis baja/frecuencia baja (50-100 UI/kg de FVIII 3 veces por semana) productos de vida media estándar. El éxito de la ITI se definió como la erradicación completa del inhibidor, y el fracaso correspondió a la persistencia de inhibidores después de 33 meses de terapia ininterrumpida. Se investigaron cuatro SNVs: IL10-rs1800896 (PCR alelo-específica), TNFA-rs1800629, CTLA4-rs5742909 y CTLA4-rs231775 (PCR-RFLP). 8/39 casos Inv22-positivos se analizaron mediante WES y se identificaron SNVs adicionales en estos genes.

RESULTADOS:
Se alcanzó éxito completo de la ITI en 46/63(73,0%) pacientes, éxito parcial en 2/63 (3,2%) y 15/63 (23,8%) no respondieron al tratamiento. De la cohorte, 39(61,9%) presentaban la inversión del intrón 22 (Inv22) y 24 (38,1%) mutaciones distintas de Inv22. En los casos Inv22-negativos, la ITI fracasó, con el mayor riesgo en las deleciones multiexónicas (2/2) y los defectos de splicing (1/1) (Tabla 1). En los casos Inv22-positivos, el alelo G de rs1800896 en IL10 se asoció significativamente con el fracaso de la ITI (OR = 4,222; IC95%: 1,183–13,63; P = 0,0464*). Además, un análisis exploratorio en ocho casos con WES permitió la detección de 12 SNVs adicionales en los genes IL10, CTLA4, LTA/TNF y F8. El alelo rs1518111(A/G) en IL10 se observó en homocigosis (GG) en pacientes con fracaso de la ITI. Este resultado nos impulsa a investigar este marcador en toda la cohorte.

CONCLUSIONES:
La integración del genotipado de F8 con el análisis de SNVs específicos identificados mediante técnicas dirigidas o mediante WES, para refinar el pronóstico en pacientes Inv22-positivos, representa una estrategia prometedora para anticipar la respuesta a la ITI. Nuestros resultados aportan información relevante para optimizar el manejo de los pacientes con hemofilia A e inhibidores.

Tabla 1: Genotipo *F8* y respuesta a la ITI

Paciente#	Región *F8*/Dominio-FVIII	Variante en *F8*†	Tipo de variante/Clasificación ACMG‡	INH	Resultado de ITI
1	9/A2	c.1440delG p.(Leu481*)	INDEL.FS.HCh	HR	E
2	13/A2	c.2102delT p.(Met701Argfs*21)	INDEL.FS.HCh	LR	E
3	14/B	c.2819dup p.(Phe941Ilefs*10)	INDEL.FS.HCh	HR	F
4	14/B	c.2819dup p.(Phe941Ilefs*10)	INDEL.FS.HCh	LR	E
5	14/B	c.437dupA p.Asn146Lysfs*2 (A run)	INDEL.FS.HCh	HR	F
6	16/A3	c.5471delA p.(Asn1824Thrfs*47)	INDEL.FS.LCh	HR	F
7	16/A3	c.5585delT p.(Leu1862Argfs*9)	INDEL.FS.LCh	HR	F
8	17/A3	c.5591_5592delAAinsT p.(Lys1864Metfs*7)	INDEL.FS.LCh	LR	E
9	17/A3	c.5592dupA p.(Asp1865Argfs*16) (A run)	INDEL.FS.LCh	HR	E
10-17	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	E
18	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	LR	E
19-21	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	E
22	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	EP
23-25	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	E
26	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	LR	E
27	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	E
28	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	LR	E
29-31	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	E
32	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	LR	E
33	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	E
34	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	EP
35	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	LR	E
36	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	E
37	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	F
38	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	E
39-41	23-26/C1-C2	Inv22-1	INV22-I	HR	F
42-43	23-26/C1-C2	Inv22-2	INV22-II	HR	E
44	23-26/C1-C2	Inv22-2	INV22-II	HR	F
45-47	23-26/C1-C2	Inv22-2	INV22-II	HR	E
48	23-26/C1-C2	Inv22-2	INV22-II	HR	F
49	10-25/A2-C2	Dup Ex10_25	ME.DUP	HR	E
50	4-10/A1-A2	c.389-?_1537+?del (Del Exón4-Exón10)	MED	HR	F
51	23-25/C1 C2	c.6430-?_6900+?del (Del Exón23 Exón25)	MED	HR	F
52	8/A2	c.1212C>A p.(Tyr404*)	NS.HCh	HR	E
53	9/A2	c.1336C>T p.(Arg446*)	NS.HCh	HR	F
54	12/A2	c.1804C>T p.(Arg602*)	NS.HCh	HR	F
55	12/A2	c.1815C>A p.(Tyr605*)	NS.HCh	HR	F
56	12/A2	c.1861C>T - p.(Gln621*)	NS.HCh	HR	E
57	14/B	c.4935G>A p.(Trp1645*)	NS.HCh	HR	F
58	18/A3	c.5953C>T p.(Arg1985*)	NS.LCh	HR	E
59	20/C1	c.6154A>T p.(Arg2052*)	NS.LCh	HR	E
60	25/C2	c.6748C>T p.(Gln2250*)	NS.LCh	HR	E
61	26-3'UTR /C2	c.6901-?_7056+?del (Del Exón26-3'UTR)	SED	HR	E
62	7/A1	c.788-?_1009+?del (Del Exón7)	SED	HR	E
63	17/A3	c.5587-2A>G	SPD.LCh	HR	F

‖Los pacientes están numerados y ordenados según el tipo de variante y su localización en el gen FVIII.

† Nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation Society (HGVS) (den Dunnen et al., Hum Mutat 2016; 37:564–569); RefSeq de F8: NG_011400.1; ARNm de F8: NM_000132.4; proteína FVIII: NP_000123.1.

‡ Los tipos de variantes se describen brevemente mediante categorías que reflejan sus consecuencias a nivel del ADN (pequeñas inserciones o deleciones (INDEL) que producen un corrimiento del marco de lectura (FS, frameshift) asociado a un codón de terminación prematura; INV22-I/II para las inversiones del intrón 22 tipo I o tipo II, SED para deleción de un único exón y MED para deleción de múltiples exones), a nivel postranscripcional (SP, defecto de splicing) o a nivel proteico (NS, variante sin sentido [nonsense]). HCh: cadena pesada; LCh: cadena liviana del FVIII.
Todas las variantes genéticas reportadas en los pacientes se consideran la causa principal del fenotipo de hemofilia A, ya que fueron clasificadas como patogénicas de acuerdo con los criterios ACMG (clasificación de patogenicidad de variantes recomendada por el American College of Medical Genetics and Genomics; Richards et al., Genet Med 2015;17:405–424).

INH: inhibidor; HR (*high responders*, pacientes con títulos de inhibidor >5 UB); LR (*low responders*, pacientes con títulos de inhibidor <5 UB).

Resultado de ITI. Resultado a la inducción de tolerancia inmune; E: éxito, EP: éxito parcial; F: fracaso.

Los pacientes #25, 27, 33, 34, 39, 40, 44 y 45 se analizaron adicionalmente por secuenciación de exoma completo (WES)

8229

Verificación de almacenamiento en frío (hasta 14 días) concentrados de plaquetas en un hospital de alta complejidad en Argentina.

Plaquetas

López M.[1], Fernando A.[2], Berger C.[1], Salamone H.[2], Barrera L.[3], Camino P.[2], Martinuzzo M.[1]

[1] Hospital Italiano, Laboratorio Central, sección Hemostasia. Hospital Italiano Universidad, [2] Hospital Italiano, Servicio de Medicina Transfusional , [3] Hospital Italiano, Laboratorio Central. Hospital Italiano Universidad

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El concentrado de plaquetas (PLT) es el componente sanguíneo limitante debido al corto almacenamiento permitido a temperatura ambiente (TA). Las PLT almacenadas en frío Cold Storage Platelets (CSP), 1-6°C hasta 14 días fueron aprobadas por la FDA para tratamiento de sangrados activos cuando las PLT convencionales no están disponibles o su uso es impracticable, recomendando criterio para validar su uso: pH >6,2 en día 14.
Objetivos: Validar la preparación de CSP en un hospital de alta complejidad.
1. Verificar pH recomendado en CSP a partir de sangre entera en día 14
2. Evaluar recuento y función de PLT a 0, 7 y 14días
METODOLOGÍA:
Producción y conservación de CPS: La sangre recogida con anticoagulante CPDA-1 (citrato fosfato dextrosa adenina) se centrifugó 5 min (1900rpm a 22 °C). El PRP se transfirió semiautomáticamente a una bolsa y se centrifugó 5 min (3200-3500rpm a 22 °C). El sobrenadante de plasma se separó mediante equipos automatizados y se congelo. El CSP permaneció 2 horas a TA, luego almacenado a 4°C hasta 14 días, sin agitación. El CSP en días 7 y 14 permaneció 2 horas a TA antes de recolectar las muestras de manera estéril.
Métodos de laboratorio: Muestras: PRP previo a donación, CSP días 0, 7 y 14.
Recuento PLT: Unicell DxH 900
AGREGOMETRÍA LTA: RAM AGG (Laboratorio Helena) usando ácido araquidónico (AA) 0,8 mM. colágeno 8ug/mL y TRAP 6 10uM.
Estadísticas: SPSS 23
RESULTADOS:
Resultados
-Veinte donantes, edad (Mediana) 44 años, 76,2% hombres.
-Día 14: mediana pH: 7,35, percentil 5: 6,8. Cultivos microbiológicos resultados negativos.
-Ligera disminución del PLT en días 7 y 14, leve aumento de Volumen Plaquetario medio (VPM) en 7, sin aumento adicional a 14 días. (Tabla 1)
-Resultados Agregación: (figura 1)
Máxima Amplitud (MA):
- Disminución leve con AA hasta MA=81% día 14
- Disminución leve-moderada con TRAP, MA=84% día 7 y 68% 14 días
- Resultados muy variables con colágeno francamente disminuida día 14
Pendiente: disminución moderada con AA y TRAP y fuerte con colágeno día 14
Latencia: AA leve acortamiento, colágeno gran prolongación en CSP, TRAP no latencia

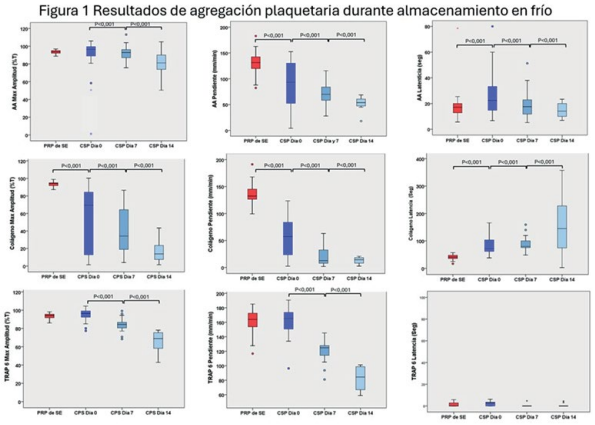
CONCLUSIONES:
Los CSP cumplieron con las recomendaciones de FDA para su uso en tratamiento de sangrado activo ante la falta de concentrados convencionales y mostraron resultados sostenidos de LTA MA con AA y TRAP (agonistas potentes, activan de PLC dependiente de PG). El resultado variable y más alterado frente al colágeno se alinea con la duda existente sobre el uso de CSP para la prevención de sangrado.

Tabla 1 Recuento de PLT y VPM en CSP a diferentes tiempos

Parámetro	SE Mediana (RIC)	CSP Día 0 Mediana (RIC)	CSP Día 7 Mediana (RIC)	CSP Día 14 Mediana (RIC)	p WB vs CSP Día 0	p CSP Día 0 vs 7	p CSP Día 7 vs 14	p CSP Día 0 vs 14
PLT ($x\ 10^9$/L)	239 (202-291)	1215,5 (976,3-1488,7)	1184,5 (1031,0-1515,5)	1102,5 (892,7-1339,2)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
VPM (fL)	7,4 (6,9-7,8)	7,6 (6,9-79)	8,4 (7,3-8,7)	7, 9 (7,5-8,6)	0,023	<0,001	0,695	<0,001

SE: Sangre entera; PLT: Plaquetas; VPM: Volumen plaquetario medio; CSP: concentrado plaquetario conservado en frío; RIC: Rango inter cuartilo

Figura 1 Resultados de agregación plaquetaria durante almacenamiento en frío



8249

Atención integral y evolución terapéutica de una cohorte pediátrica con hemofilia: experiencia de un único centro de alta complejidad

Pediatria

Cervio C.[(1)], Bianco M.[(1)], Sueldo R.[(1)], Annetta S.[(1)], Frontorth J.[(1)], Hepner M.[(1)], Diaz L.[(1)], Candás A.[(1)], Novello F.[(1)], Galeano M.[(1)], Timoni A.[(1)], Anoni C.[(1)], Baumgratz M.[(1)], Rossetti L.[(2)], Radic P.[(2)], Ziegler B.[(3)], De Brasi C.[(2)], Sciuccati G.[(1)]

[(1)] Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan", [(2)] Laboratorio de Genética Molecular de Hemofilia,IMEX (CONICET)–Academia Nacional de Medicina, [(3)] Laboratorio de Genética Molecular de Hemofilia,IMEX (CONICET) IHEMA–Academia Nacional de Medicina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El abordaje interdisciplinario y la optimización personalizada del tratamiento en hemofilia son fundamentales para preservar la salud articular, mejorar la calidad de vida y alcanzar el objetivo de una "mente libre de hemofilia".
Describir una cohorte de niños con hemofilia(NcH) tratados en un hospital pediátrico público de alta complejidad.
METODOLOGÍA: Estudio observacional, retrospectivo (enero/2015-diciembre/2025). Se evaluaron datos demográficos, clínicos, escala Hemophilia Joint Health Scores (HJHS), laboratorio, farmacocinética(PK) por WAPPS-Hemo®, biología molecular, profilaxis y ecografía (protocolo HEAD-US) de NcH en seguimiento a diciembre/2025. Se comparó la tasa anualizada de sangrado articular(TAS-A) en dos períodos(2015-2022/2023-2025). Desde 2023, se buscaron niveles valle(nv) de FVIII/IX >5-10% para quienes recibieron profilaxis sustitutiva(PS) con concentrados de factor(CFC) de vida media estándar(VMS):FVIII:40-60UI/kg – FIX:60-80UI/kg y de vida media extendida(VME): FVIII/FIX:50-60UI/kg con intervalo ajustado a PK. Estadística: mediana(rango) y test de Friedman, significancia estadística p<0.05.
RESULTADOS: Tablas 1&2. 92NcH: 91 varones, edad al ingreso: 1,0(0,01-15,6)años; edad al momento del análisis: 9,8(0,9–17,6)años. Hemorragia de sistema nervioso central(HSNC): 12/92(13%)NcH, 9/12 <2 años. Desarrollaron inhibidor 24/44(54.5%)NcHASevera(NcHAS) y 2/14(14,3%)NcHBSevera(NcHBS), 30% de ellos asociado a hemorragias graves a edad temprana con alta exposición a CFC. Profilaxis: 76/92NcH, NcHAS,n=44/44(100%), NcHBS,n=14/14(100%), NcHA no severa,n=18/32(56,2%), edad de inicio: 2,0(0,1–16,3)años. En NcHA con PS(n=35), la optimización de la misma redujo significativamente la TAS-A en NcHAS y moderada(HAM) entre 2015-2022 y 2023-2025 (p<0,001 y p=0,044, respectivamente), logrando una mediana de TAS-A de 0 en el período 2023-2025; y 9/35 lograron nv de FVIII >5%. Emicizumab: 27NcHA, 7/27 sin inhibidor siendo 3 de ellos niños previamente no tratados(PUPs). Desde el año 2020 no se realizó inmunotolerancia(ITI). En NcHB(n=16), los 12 NcHBS sin inhibidor recibían PS semanal con CFC-VME al momento del análisis, con nv de FIX >5-10% y reducción de la TAS-A(p<0,0001) entre ambos periodos; los dos NcHBS con inhibidor iniciaron profilaxis con concizumab en febrero/2025 con una reducción significativa de la TA-SA (de 10 a 0 y 26 a 6, respectivamente).
CONCLUSIONES: La evolución clínica de esta cohorte refleja el impacto del abordaje interdisciplinario y de las terapias innovadoras. La observación de una incidencia elevada de HSNC y alta prevalencia de inhibidores destacan la importancia del diagnóstico precoz seguido del inicio inmediato de la profilaxis. Una profilaxis temprana, acorde al fenotipo hemorrágico, personalizada, con CFC guiada por farmacocinética o terapias no-sustitutivas (especialmente en PUPs y NcH con inhibidor), redujo la TAS-A a ~ cero y preservó la salud articular, orientando el cuidado hacia el objetivo de una "mente libre de hemofilia".

Diagnóstico	HAS	HAM	HAL	HBS	HBM	HBL
n bux	44	17	15	14	3	5
Edad, años	9,8 (0,9-17,2)	9,4 (0,8-10,9)	12,0 (6,7-17,8)	7,4 (2,2-14,8)	7,4	14.7
Edad de la 1ª consulta a nuestro centro, (años)	1,0 (0,01-14,9)	0,8 (0,08-11,9)	6,3 (1,4-15,6)	6,6 (0,08-4,7)	5,9	4,9
Madre portadora (n de ♀ afres)	30	14	9	12	2	1
Madre con hemofilia (n)	5/20	2/14	4/9	2/12	0	0
Variante molecular, tipo. Clasificación ACMG (paratieodnica, np: probablemente potogénica: VUS: variante de significiantio inetarios) Niños estudiados: HA (n=52 de 43 familias) y HB (n=16 de 14 familias)	Inversión del jurum 22, 17p Missense, 5p Non-sense, 1p Missensse, 1p - 2 pp. Duplicación, 4p	Missense, 11p Spliring, 1p	Missense, 1p - 3VUS Spliring, 1pp	Missense, np Han-sense, 2p Framashift, 1p Spliciing, 1p - ipp Spliciing, 4p	Missense pp	Missense p (HR Tayrlen)
HEMORRAGIA DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (n)	4	1	0	3	0	0
HEMORRAGIA INTRACRANEANA (con / sin profilaxis), n	1/3	0/1	-	0/2	-	-
Maniferragión al diagnóstico	2	1	-	2	-	-
Antes de las 2 años de adad	3	1	-	2	-	-
Hemorragia (con profilaxis)	1	0	-	1	-	-
HEMORRAGIA INTRA-CANAL RAQUÍDEO (con / sin profilaxis), n	2 / 2	0	-	1 / 0	-	-
Manifestación al diagnóstico	1	0	-	0	-	-
Antes de las 2 años de adad	2	0	-	1	-	-
PROFILAXIS (n)	44	14	4	14	0	0
Edad de uuvia (adas)	1,7 (0,2–2,3)	2,6 (0,7-12,1)	2,2 (6,7-12,3)	0,8 (0,5–6,6)	-	-
Profilaxis afertala	29	12	2	9	-	-
Profilaxis msmofaria	12	1	0	4	-	-
Profilaxis msmofaria	2	1	2	3	-	-
PROFILAXIS actual con concentrados de factores de la coagulación (CFC)	18	13	4	12	0	0
CFC de (n)	6	2	3	0	-	-
Dosis (UI/Kv/den/si), mediana (rengo)	46,5 (47,7-71,3)	41,7 , 34	36.5 , 34.8	-	-	-
Intervalo *o/intermend	n/1	n/1	n/1	-	-	-
CFC recombinente de vida media estándar (n)	8	8	0	0	-	-
Dosis	53,1 (40-66,7)	45,2 (33,3-63,2)	-	-	-	-
Intervalo in/intermend	o/2	1/1	-	-	-	-
CFC de vida media extendida (n)	4 FVIII guvidada	3 FVIII guvidada	2 FVIII guvidada	2 álududan/FIX/10 FIX-PEG	-	-
Dosis	43,9 (43,8-64,7)	43,9 (44,5, 45,5)	44,7 , 47,2	47,5 (45,5 , 40,0)	-	-
Intervalo semana/kg/trisemenal/10 dias	0/0/6		0/2/0/0	11/0/0/1	-	-
PROFILAXIS actual con emicizumab, n	26	1	0	-	-	-
Dosi con inhibidor / ast inhibidor (n)	20 / 6	0 / 1	-	-	-	-
PDBs (n)	8	0	-	-	-	-
Edad de iniciación del emicizumab (años)	0,2 (0,085- 0,3)	10,2	-	-	-	-
Tiempo de profilaxis con emicizumab (años)	3,1 (0,5–8,3)	1,4	-	-	-	-
Dosis administrada (mg/kg/mh)	0,2 (0,085-0,3)		-	-	-	-
Intervalo entra msis, ajustado para existar el vial complete (dias)	10 (7-10)		-	-	-	-
Concentración plasmática en etapa de mantenimiento en 2025 (µg/ml)	39,5 (5,4-88)		-	-	-	-
PROFILAXIS actual con emicizumab (n) (con inhibidor)	0	0	0	2	-	-
Edad de inictiavidor (nas)	-	-	-	8,9 y 12,8	-	-
Tiempo de profilaxis con emicizumab (años)	-	-	-	0,9	-	-
Evacuación						
Avtecedente de inhibidor, alto titulo/bajo tiudo (n)	4 / 20	0	0	1 / 1	0	0
ITI (tudas antes de 2020)	11	-	-	1	-	-
Erradicación del inhibidor completa/percial (n)	5/5	-	-	0	-	-
Securencia del inhibidor (n)	3	-	-	3	-	-
TAS-A						
2015-2018	0,5 (0-8)	2 (0-3)	0 (0-0)	2 (0-3)	-	3
2015-2023	0 (0-4)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-4)	0	0
2023-2025	0 (0-3)	0 (0-4)	0 (0-2)	0 (0-3)	0	0
HJHS	3,5 (0-15)	2 (0-5)	2 (0-4)	2 (0-7)	0	3
HLAD-US						
normal/ensovial/cartilago/ compromiso évco/no realizado, (n Nots)	18/20/6/4/5	11/5/2/1/0	5/6/4/6/4	5/7/4/4/2	normal	/1/1/0/-
Infendación afectada (tobillo, rodilla, codo) (n Nots)	15 / 8 / 15	5 / 3 / 3	2 / 1 / 4	4 / 3 / 6	-	0/1/0

HFJHS: Hemofilia a nana Health Score Score de casul articular del Hemofilia)
HEAD-US: Hemofilias Arly Detectiority Detection with Ultrasound (Score de (Escore de grevul deressemiFia) amofiltar del respeirdo

Tabla 2. Profilaxis y monitoreo de laboratorio

Hemofilia A	Tipo de CFC	NcH (n)	Edad al momento del estudio de PK (años)	FVIII al diagnóstico (FVIII:C) (UI/dL)*	FVIII al diagnóstico (FVIII:C)(A)*** (UI/dL)	VWF:Ag al diagnóstico (UI/dL)**	Dosis (UI/kg/dosis)	Vida media balanceada (h) ****	Clearance (ml/h/kg) ****	AUC (UI*h/L) ****	Concentración plasmática FVIII a las 48Hs (UI/dL) ****	Concentración plasmática FVIII a las 72Hs (UI/dL) ****	
Severa (n = 71)	FVIIIdp (desde 2023)	n= 12	9,0 (1,7-17,2)	<1	<1	124 (44-254)	47 (30-88)	10,1 (6,3-13,0)	0,119 (0,079-0,254)	12673 (6733-21046)	4 (<1-9,0)	1 (<1-3)	-
	FVIII-VMS (desde 2023)	n= 11	8,7 (1,4-15,9)	<1	<1	94 (44-151)	47 (25-76)	10,8 (5,3-13,5)	0,122 (0,079-0,254)	12378 (6772 22228)	4 (1-9)	1 (<1-3)	-
	FVIII-VME (turoctocog alfa pegol)	n= 8	9,7 (1,6-14,9)	<1	<1	127 (78-154)	47 (25-67)	15,5 (11,8-22,8)	0,122 (0,050-0,104)	16252 (8633-30013)	10 (2-15)	4 (1-3)	-
	FVIII-VME (turoctocog alfa pegol)	n= 3	12,1 (10,8 15,2)	<1	<1	127 (121-194)	34 (25-42)	20,5 (13,8-21,0)	0,110 (0,094-0,148)	17592 (8914-18333)	14 (5-14)	7 (2-7)	-
Moderada (n = 15)	FVIIIdp (desde 2023)	n= 6	8,0 (2,5- 16,8)	4 (2-4)	3 (2-5)	121 (61-166)	34 (27-33)	12,5 (8,0-17,0)	0,172 (0,059-0,187)	17892 (6673-25437)	7 (4-18)	5 (2-8)	-
	FVIII-VMS (desde 2022)	n= 8	8,2 (2,8- 18,8)	3 (1-4)	2 (1-3)	111 (70-752)	44 (22-73)	11,0 (7,0-15,5)	0,119 (0,020-0,616)	10465 (4874-25664)	5 (3-10)	3 (2-5)	-
	FVIII-VME (turoctocog alfa pegol)	n= 7	8,8 (1,8- 17,1)	3 (1-4)	3 (2-5)	105 (91-100)	44 (19-54)	10,3 (5,0- 21,8)	0,087 (0,043-0,049)	12846 (6435-33305)	12 (2-23)	7 (3-12)	-
	FVIII-VME (turoctocog alfa pegol)	n= 2	8,8 (6,4-11,2)	2,5 (2,0-3,0)	3 (2-3)	131 (35-175)	46 (43-53)	27,9 (22,8-32,0)	0,045 (n=1)	33682 (n=1)	24 (13-16)	13 (6-21)	-
Leve (n = 2)	FVIIIdp (desde 2023)	n= 2	10,0 (6,0- 14,9)	10 (5-15)	10 (7-13)	91 (65-118)	54 (49-99)	37,9 (9,3-12,3)	0,175 (0,070-0,180)	33402 (14339-16655)	14 (13-13)	9 (7-10)	-
Hemofilia B	**Hemofilia B**	**NcH (n)**	**Edad al momento del estudio de PK (años)**	**FIX al diagnóstico (FIX:C) (UI/dL)***	-	-	**Dosis (UI/kg/dosis)**	**Vida media balanceada (h) ******	**Clearance (ml/h/kg) ******	**AUC (UI*h/L) ********	**Concentración plasmática FIX a las 48Hs (UI/dL) ********	**Concentración plasmática FIX a las 96Hs (UI/dL) ********	**Concentración plasmática FIX a las 10 días (UI/dL) ******** mediana (rango)
Severa (n = 12)	FIXdp (desde 2022)	n= 8	2,1 (1,1- 12,0)	<1	-	-	71 (50-126)	35,5 (17,0-43,9)	0,157 (0,078-0,256)	10581 (6442-20137)	4 (3-9)	3 (2-6)	<1
	FIX-VMS (desde 2022)	n= 2	3,8 (2,3- 13,7)	<1	-	-	70 (49-117)	35,3 (33,3–37,3)	*	*	5 (4-6)	6 (4-6)	<1
	FIX-VME (albutrepenonacog beta pegol)	n= 5	3,4 (1,5-7,7)	<1	-	-	82 (44-108)	90,5 (75,0-134,5)	0,073 (0,014-0,038)	43773 (26086-72699)	20 (15-54)	16 (10-28)	6 (5-11)
	FIX-VME (nonacog beta pegol)	n= 6	8,4 (4,9- 14,9)	<1	-	-	42 (26-85)	105,3 (86,6- 136,5)	0,020 (0,018-0,040)	54429 (27709- 59382)	32 (24-39)	26 (19-31)	9 (8-12)

* Ensayo cromogénico
** Ensayo inmunoturbidimétrico
*** Ensayo de actividad de cofactor de ristocetina (Siemens BCS® XP o Sysmex CS-2400)
**** Calculado mediante modelo farmacocinético poblacional bayesiano (Wapps-Hemo®)
***** Calculado mediante modelo farmacocinético poblacional bayesiano (Wapps-Hemo®)
Nota: Los valores de FVIII:C y VWF:Ag corresponden a la primera determinación realizada en el diagnóstico.
Nota: Los valores de FVIII:C y VWF:Ag corresponden a la primera determinación realizada en el diagnóstico.
Nota: Los valores de FVIII:C y VWF:Ag corresponden a la primera determinación realizada en el diagnóstico.

8236 # Análisis retrospectivo de la frecuencia de trombosis venosa incidental en pacientes con tumores sólidos: un estudio observacional

Laboratorio Clínico

Cuadrado J. [1], Bella S. [1], Molnar S. [1]

[1] *Clinica Universitaria Reina Fabiola*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Hipótesis y objetivos: La trombosis venosa incidental (TVI) constituye una complicación frecuente en pacientes con cáncer y podría asociarse a un peor pronóstico oncológico. Los objetivos de este estudio fueron determinar la frecuencia de TVI en pacientes con tumores sólidos, identificar factores asociados a su aparición y evaluar su impacto sobre la supervivencia global (SG) y la progresión tumoral.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo y analítico realizado en la Clínica Universitaria Reina Fabiola entre 2022 y 2024. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de tumor sólido y al menos un estudio de imágenes mediante tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT). Se excluyeron pacientes con anticoagulación previa o trombosis sintomática. Se analizaron variables demográficas, tumorales, terapéuticas e imagenológicas, así como la respuesta tumoral según los criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). La SG y la progresión tumoral se evaluaron mediante curvas de Kaplan-Meier y prueba de log-rank. Los factores asociados a TVI se analizaron mediante regresión de Cox univariada y multivariada. Se consideró significativo un valor de p<0,05.

Resultados: Se incluyeron 544 pacientes (mediana de edad: 57 años; 57,9% mujeres), de los cuales el 38,8% presentaba enfermedad en estadio IV. La frecuencia de TVI fue del 14,52% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 11,81–17,73%; n=79). Las localizaciones más frecuentes fueron tromboembolismo pulmonar (25,3%), venas yugular y subclavia (21,5%) y vena cava (16,5%). El estadio avanzado (III-IV) se asoció significativamente con la presencia de TVI (odds ratio [OR] 3,16; IC95%: 1,58–6,31; p<0,001), al igual que el cáncer de mama (OR 2,12; IC95%: 1,02–4,39; p=0,040). La mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con TVI (67,1% vs 29,9%; p<0,001), así como la progresión tumoral (62,0% vs 43,2%; p=0,002). La mediana de SG fue de 12,5 meses en pacientes con TVI, mientras que no fue alcanzada en aquellos sin TVI (log-rank p<0,001). En el análisis multivariado, la TVI se mantuvo como factor pronóstico adverso independiente para SG (hazard ratio [HR] 1,47; IC95%: 1,12–1,93; p=0,017), junto con el estadio avanzado (HR 2,21; IC95%: 1,68–2,90; p<0,001).

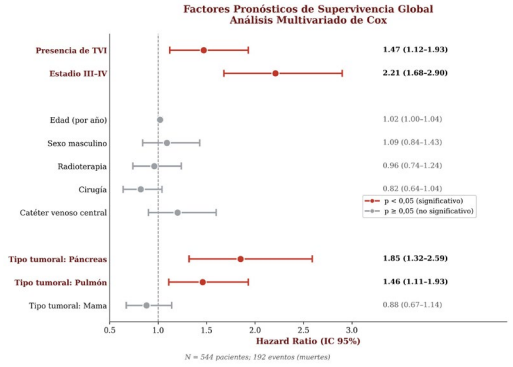
Conclusiones: La TVI presentó una frecuencia del 14,52% en pacientes con tumores sólidos y se asoció significativamente con enfermedad avanzada y cáncer de mama. Su presencia constituyó un factor pronóstico adverso independiente, asociado con mayor mortalidad, menor supervivencia global y mayor progresión tumoral. Estos hallazgos respaldan la relevancia clínica de la TVI como marcador pronóstico en oncología.

Tabla 4. Frecuencia de trombosis venosa incidental según tipo tumoral

Tipo tumoral	Pacientes (N)	Con TVI n (%; IC95%)	Sin TVI n (%; IC95%)	Valor de p
Mama	44	11 (25,0; 13,6–40,3)	33 (75,0; 59,7–86,4)	0,04
Colon	40	11 (27,5; 14,9–44,4)	29 (72,5; 55,6–85,1)	0,09
Riñón	38	6 (15,8; 6,6–31,3)	32 (84,2; 68,7–93,4)	0,78
Páncreas	36	5 (13,9; 4,9–29,5)	31 (86,1; 70,5–95,1)	0,91
Hepatocarcinoma	40	4 (10,0; 2,9–23,7)	36 (90,0; 76,3–97,1)	0,38
Próstata	35	1 (2,9; 0,1–14,9)	34 (97,1; 85,1–99,9)	0,05
Pulmón	35	7 (20,0; 9,0–36,9)	28 (80,0; 63,1–91,0)	0,33
Cérvix	38	5 (13,2; 4,7–28,1)	33 (86,8; 71,9–95,3)	0,82
Vejiga	38	6 (15,8; 6,6–31,3)	32 (84,2; 68,7–93,4)	0,78
Gástrico	32	4 (12,5; 3,7–29,0)	28 (87,5; 71,0–96,3)	0,71
Esófago	28	3 (10,7; 2,5–28,2)	25 (89,3; 71,8–97,5)	0,53
Otros	140	16 (11,4; 6,9–17,8)	124 (88,6; 82,2–93,1)	0,22
Total	544	—	—	—

TVI: trombosis venosa incidental; IC95%: intervalo de confianza del 95%. Valor de p calculado por prueba de chi-cuadrado.

La frecuencia global de trombosis venosa incidental (TVI) en la cohorte fue del 14,52% (79/544). El análisis por tipo tumoral mostró una distribución heterogénea, con las frecuencias más altas en cáncer de colon (27,5%; IC95% 14,9-44,4), mama (25,0%; IC95% 13,6-40,3) y pulmón (20,0%; IC95% 9,0-36,9), y las más bajas en próstata (2,9%; IC95% 0,1-14,9) y los tumores hepatobiliares y gastroesofágicos (≤12,5%). Al comparar cada tipo tumoral frente al resto de la cohorte, solo el cáncer de mama alcanzó significación estadística (p=0,04), con el cáncer de próstata en el límite (p=0,05); el resto de las asociaciones no resultó significativo.Adductus, nem. Sulienis aus



Forest plot del análisis multivariado de regresión de Cox para supervivencia global (N = 544 pacientes; 192 eventos). Se representan los hazard ratios (HR) con sus intervalos de confianza del 95% para cada variable incluida en el modelo. En rojo se destacan las variables con significación estadística (p < 0,05): presencia de TVI (HR 1,47; IC95%: 1,12–1,93), estadio III–IV (HR 2,21; IC95%: 1,68–2,90), tipo tumoral páncreas (HR 1,85; IC95%: 1,32–2,59) y tipo tumoral pulmón (HR 1,46; IC95%: 1,11–1,93). En gris, las variables sin asociación significativa: edad, sexo masculino, radioterapia, cirugía, catéter venoso central y tipo tumoral mama. La línea vertical punteada en HR = 1 representa la ausencia de efecto; los valores a su derecha indican mayor riesgo de muerte. El supuesto de riesgos proporcionales se verificó mediante el test de Schoenfeld ($\chi^2 = 9,82$; p = 0,280).

8262

Hemofilia Adquirida A: tratamiento hemostático, complicaciones y supervivencia. Datos del registro argentino

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Privitera V.[1], Chuliber F.[1], Sánchez-Luceros A.[2], Duboscq C.[3], Quijano S.[4], Romero M.[5], Del Castillo M.[6], Bonacina A.[7], Villalba D.[8], Juarez Avignone A.[9], Williams M.[10], Kordys E.[11], Aberastain A.[11], Casais P.[12], Fontenla P.[13], Fridrich A.[14], Aguero Zizzi R.[15], Caeiro G.[10], Penchasky D.[1], Baques A.[16]

[1] Hospital Italiano de Buenos Aires , [2] Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina-IMEX-CONICET, [3] Hospital Británico de Buenos Aires, [4] Hospital Julio C Perrando, [5] Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento , [6] Hospital Néstor Kirchner, [7] Medicina Ambulatoria Salta, [8] Hospital Nacional Posadas, [9] Hospital Ángel C. Padilla, [10] Hospital Privado, [11] Hospital El Carmen, [12] Centro de Hematología Pavlovsky, [13] Casa Hospital San Juan de Dios, [14] Laboratorio de Alta Complejidad Misiones - Fundación Parque de la Salud, [15] Hospital Central de San Isidro , [16] Hospital César Milstein

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Describir el manejo hemostático, el control del sangrado, las complicaciones y la supervivencia de los pacientes con hemofilia adquirida A (HA) incluidos en el Registro Argentino de Hemofilia Adquirida

METODOLOGÍA:
Estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico que incluyó pacientes adultos consecutivos con diagnóstico de HA entre 2010 y 2025. El diagnóstico se definió por una actividad del factor VIII (FVIII) <50% asociada a un inhibidor contra FVIII positivo. Se excluyeron los pacientes con un seguimiento inferior a 60 días, excepto aquellos fallecidos por hemorragia o eventos adversos. La supervivencia global se estimó mediante el método de Kaplan-Meier.

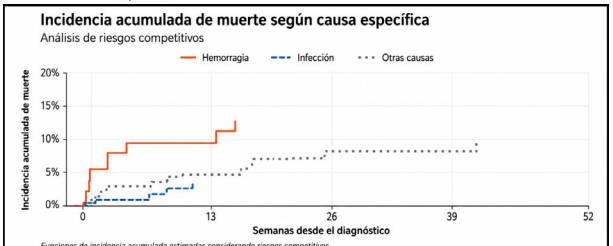
RESULTADOS:
Se incluyeron 83 pacientes de 29 centros de Argentina. La mediana de edad fue de 67 años (RIC 52–76), el 41% eran varones y la mediana del tiempo entre el inicio del sangrado y el diagnóstico fue de 14 días (RIC 5–23). Al diagnóstico, el 89% presentó sangrado espontáneo y el 77% hemorragia mayor. Las características basales se muestran en la Tabla 1. Sesenta y tres pacientes (76%) recibieron tratamiento hemostático, principalmente con agentes bypaseantes (82%), siendo el rFVIIa el más utilizado. El control del sangrado se logró en el 87% de los pacientes tratados. Entre aquellos con hemorragia mayor, el control del sangrado fue superior en quienes recibieron agentes bypaseantes respecto de quienes no los recibieron (93% vs. 59%). En este grupo, el tratamiento se inició precozmente (mediana de 1 día desde el diagnóstico; RIC 1–3), tuvo una duración corta (mediana de 3 días; RIC 1–6) y requirió una mediana de 6 dosis (RIC 1–15).
Los pacientes tratados con agentes bypaseantes presentaban hemorragias más graves y menores niveles de hemoglobina al diagnóstico. A pesar de ello, alcanzaron una mayor tasa de control del sangrado (93% vs. 59%), con una menor mortalidad relacionada con la hemorragia y escasos eventos trombóticos.
Tras una mediana de seguimiento de 485 días (RIC 107–1318), fallecieron 25 pacientes (30%), siendo la hemorragia la principal causa de muerte (36%). La supervivencia global a los 90 días fue del 84% (IC95%: 74–90) y las muertes relacionadas con la hemorragia ocurrieron precozmente, con una mediana de 2 semanas.

CONCLUSIONES:
Este registro multicéntrico aporta información de vida real sobre el manejo hemostático y la evolución de pacientes con HA en Argentina. Los agentes bypaseantes lograron altas tasas de control del sangrado; sin embargo, la mortalidad relacionada con la hemorragia continuó siendo elevada, lo que resalta la importancia del diagnóstico precoz y del inicio oportuno del tratamiento hemostático.

Tabla 1. Características basales

Característica	N = 83
Sexo masculino	34 (41%)
Edad al diagnóstico, años. †	63 (18)
Enfermedad renal crónica	6 (7.2%)
Enfermedad hepática crónica	3 (3.6%)
Anticoagulación al diagnóstico (n=81)*	2 (2.5%)
Tratamiento antiagregante al diagnóstico	10 (12%)
Antecedente de hemorragia mayor en los 12 meses previos	13 (16%)
Presentación clínica al diagnóstico	
Sin sangrado	1 (1.2%)
Sangrado postquirúrgico/traumático	8 (9.6%)
Sangrado espontáneo	74 (89%)
Gravedad del sangrado (ISTH)	
Sangrado clínicamente significativo	3 (3.7%)
Hemorragia mayor	63 (77%)
Hemorragia menor	3 (3.7%)
Hemorragia clínicamente relevante no mayor	13 (16%)
Hemoglobina al diagnóstico, g/dL. (n=56)† *	8.86 (2.80)
Unidades de glóbulos rojos transfundidas (n=74)*	
0-1	36(49%)
2-3	20(27%)
4-5	11 (15%)
6-7	3(4.1%)
8-10	4 (5.4%)
Condición subyacente asociada a la HA	
Ninguna	48 (59%)
Embarazo/puerperio	9 (11%)
Enfermedad autoinmune	9 (11%)
Neoplasia	13 (16%)
Relacionada con fármacos	0 (0%)
Infecciosa	2 (2.5%)
Tiempo desde el inicio del sangrado hasta el diagnóstico, días.	14 (5-23)
TTPa al diagnóstico, segundos. †	84 (22)
FVIII al diagnóstico, %.	1,0(0,0–3,0)
Título del inhibidor contra FVIII al diagnóstico, UB	22 (11–64)
Recibió tratamiento hemostático	63 (76%)
Estrategia hemostática	
rFVIIa	51(80%)
aPCC	5(7.8%)
Concentrados de FVIII	5(7.8%)
Plasma fresco congelado	4(6.3%)
Crioprecipitados	5(7.8%)
Antifibrinolíticos	11(17%)

† Los valores se expresan como media (desvío estándar). El resto de las variables continuas se presentan como mediana (rango intercuartílico).
* Los porcentajes se calculan sobre el número de pacientes con datos disponibles.



Incidencia de muerte a las 4 semanas y a los 6 meses

Causa	4 semanas	6 meses
Hemorragia	7,3% (IC95%: 1,6–13,0)	11,3% (IC95%: 4,3–18,3)
Infección	1,2% (IC95%: 0,0–3,6)	3,7% (IC95%: 0,0–7,9)
Otras causas	2,4% (IC95%: 0,0–5,8)	7,8% (IC95%: 1,7–13,9)

8269

Respuesta a la terapia inmunosupresora en Hemofilia adquirida: datos del registro Argentino

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Chuliber F. [1], Privitera V. [2], Martinuzzo M. [2], Ceresetto J. [3], Beligoy L. [4], Garbiero S. [5], Arias M. [6], Gallo M. [7], Jerez J. [8], Puente D. [9], Castoldi V. [10], Pintos Marquez A. [11], Kordys E. [12], Toledo Monaca S. [13], Labra L. [14], Caeiro G. [15], Olmedo J. [16], García C. [17], Baques A. [6], Penchasky D. [2]

[1] , [2] Hospital Italiano de Buenos Aires, [3] Hospital Británico de Buenos Aires, [4] Hospital Perrando, [5] Hospital Interzonal Penna, Bahía Blanca , [6] Hospital César Milstein, [7] Sanatorio Juncal, [8] Sanatorio Julio Méndez, [9] Hospital V. de Cordero, San Fernando, [10] Hospital San Martín, Paraná, [11] Complejo Médico Hospitalario Churruca Visca , [12] Hospital El Carmen, Mendoza , [13] Sanatorio Sagrado Corazón , [14] Hospital Central de San Isidro, [15] Hospital Privado de Córdoba , [16] Hospital Ferreyra de Córdoba , [17] Hospital Italiano de La Plata

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Introducción: Contamos con pocos datos respecto al manejo terapéutico de la hemofilia adquirida (HA) en Latinoamérica. **Objetivos:** Evaluar las estrategias de tratamiento inmunosupresor (TIS), las tasas de respuesta y sus complicaciones en pacientes con HA incluidos en el Registro Argentino de Hemofilia Adquirida (RAHA).

METODOLOGÍA:
Cohorte retrospectiva multicéntrica de pacientes adultos consecutivos con HA diagnosticados entre 2010 y 2025. Se excluyeron los pacientes con menos de 60 días de seguimiento (exceptuando las muertes debidas a hemorragias o eventos adversos). Se definió caso confirmado ante Factor VIII (FVIII) <50% asociado a detección de inhibidor de FVIII. Se evaluaron los factores asociados con el fracaso de la TIS de primera línea (1L) mediante un análisis multivariado por regresión logística.

RESULTADOS:
Se incluyeron 83 pacientes de 29 centros argentinos [59% mujeres; mediana de edad: 67 años (RIC 52–76)]. La mediana del FVIII fue del 1% (RIC 0–3) y la del inhibidor fue de 22 UB/mL (RIC 15–64). La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 14 días (RIC 5–23). El 77% de los pacientes tuvo sangrado mayor. La mediana de seguimiento fue de 485.5 días (RIC 107–1318). Ochenta pacientes recibieron TIS. (esquemas en tabla 1). En 55 pacientes (66%) se alcanzó respuesta completa (RC) a la TIS de1L. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la TIS fue de 1 día (RIC 1–1). La presencia de un FVIII ≤ 1% o de un inhibidor de FVIII >20 UB/mL se asoció con fracaso para alcanzar RC con la TIS de 1L. La monoterapia con esteroides no se asoció a fracaso terapéutico (Tabla 2). Diecisiete pacientes tuvieron infecciones relacionadas con el tratamiento, de los cuales solo cuatro habían recibido monoterapia con esteroides. Nueve infecciones se clasificaron como graves (incluyendo dos casos bajo monoterapia con esteroides). La mortalidad por todas las causas durante el seguimiento fue del 27.5% (n=22). Tres pacientes fallecieron debido infecciones. La incidencia acumulada de muerte por infección (causa específica) fue del 1.2% (IC95%: 0.0–3.6%) a las 4 semanas y del 3.7% (IC del 95%: 0.0–7.9%) a los 6 meses.

CONCLUSIONES:
Este estudio contribuye a la evidencia clínica sobre la HA en una región donde los datos siguen siendo escasos. Los niveles basales de FVIII ≤1% y los títulos de inhibidor >20 UB/mL fueron predictores de falla a la respuesta de la TIS de 1°L.

Pacientes tratados con TIS , n	80
TIS en primera línea	
Corticoides monoterapia, n (%)	30 (38)
Corticoides más ciclofosfamida , n (%)	44 (55)
Rituximab monoterapia, n (%)	2 (2.5)
Rituximab + corticoides, n (%)	4 (5)
Mejor respuesta a la primera línea de TIS	
Respuesta completa, n (%)	55 (69)
Respuesta parcial, n (%)	6 (7,5)
No respuesta, n (%)	19 (23,5)
Tiempo a la remisión completa, mediana (RIC) en días	41 (25-60)
Recaída durante el seguimiento, n (%)	14 (20)
Tiempo a la recaída en semanas, mediana (RIC)	12 (4-27)
Pacientes con segunda línea de TIS, n (%)	27 (34)
Esquemas de segunda línea de TIS (n=27)	
Rituximab monoterapia, n (%)	11 (40)
Rituxumab + corticoides, n (%)	6 (23)
Corticoides monoterapia, n (%)	4 (15)
Ciclofosfamida + corticoides	3 (11)
Otros, n (%)	3 (11)
Tasa de respuesta complete en segunda línea, n (%) (n=27)	17 (63)

Predictor	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Factor VIII ≤1% al diagnóstico	4,56 (1,61–15,2)	0,007	4,40 (1,18–21,5)	0,039
Título de inhibidor >20 UB/mL	5.60 (1,75–21,9)	0,006	3,99 (1,15–16,4)	0,037
Corticoides monoterapia	0,91 (0,33–2,40)	0,90	0,91 (0,25–3,21)	0,89

8281

Microangiopatía trombótica autoinmune pediátrica: análisis de una cohorte en un centro de referencia

Pediatria

Dos Santos C. [1], Castera S. [2], Coccia P. [3], Ferraris V. [3], Alconcher L. [4], Adragna M. [5], Spizzirri A. [6], Eckhardt A. [7], Basile C. [8], Serralunga C. [9], Saurit M. [10], Alberto F. [2], Sanchez-Luceros A. [11]

[1] IMEX-CONICET-Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina, [2] IIHEMA-Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina, [3] Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina, [4] Hospital Interzonal General de Agudos Dr. José Penna, Bahía Blanca, Argentina, [5] Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, CABA, Argentina, [6] Hospital de Niños "Superiora Sor María Ludovica", La Plata, Argentina, [7] Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina, [8] Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, CABA, Argentina, [9] Clinica 25 de Mayo, Mar del Plata, Argentina, [10] Hospital Materno Infantil, Salta, Argentina , [11] IIHEMA e IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La púrpura trombocitopénica trombótica inmune (PTTi) y el síndrome urémico hemolítico atípico mediado por anticuerpos anti-factor H (SUHa anti-FH) son microangiopatías trombóticas (MAT) autoinmunes con importante superposición fenotípica. Sin embargo, los estudios comparativos en población pediátrica son escasos. Dado que el diagnóstico y tratamiento tempranos son determinantes del pronóstico, el objetivo de este estudio fue describir y comparar las características clínicas y de laboratorio en fase aguda de pacientes pediátricos con PTTi o SUHa anti-FH.

METODOLOGÍA:
Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico (2022–2025) que incluyó pacientes pediátricos (≤18 años) con un primer episodio de MAT autoinmune. El diagnóstico se estableció en el IIHEMA mediante ensayos de laboratorio especializados: actividad de ADAMTS13 e IgG anti-ADAMTS13 (ELISA Technozym®) para PTTi (actividad <10% y anticuerpos >15 U/mL), IgG anti-FH para SUHa anti-FH (título >100 AU/mL). El estudio contó con la aprobación del comité de ética institucional y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes y sus padres/tutores legales.

RESULTADOS:
De 482 pacientes con MAT primaria sospechada, 18 cumplieron los criterios de inclusión (11 PTTi y 7 SUHa anti-FH), representando el 18% de la cohorte pediátrica de MAT (vs. 25% en adultos) (Figura 1). La PTTi predominó en adolescentes y el SUHa anti-FH en niños más pequeños (mediana: 16 vs. 8 años - p<0,001, t-test) (Tabla 1). Se observó una superposición fenotípica entre ambas entidades. Ambos grupos compartieron anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y elevación de LDH. La PTTi se asoció a trombocitopenia más grave y mayor frecuencia de compromiso neurológico. Si bien la injuria renal aguda constituye un criterio diagnóstico del SUHa anti-FH, también se observó compromiso renal en algunos pacientes con PTTi. Los síntomas gastrointestinales fueron más frecuentes en el SUHa anti-FH. La diálisis fue más frecuente en los pacientes con SUHa anti-FH, mientras que la plasmaféresis predominó en aquellos con PTTi. Las transfusiones y las terapias inmunosupresoras se utilizaron con frecuencias similares en ambos grupos. El eculizumab fue administrado a cinco pacientes con SUHa anti-FH y a un paciente con PTTi que presentó compromiso renal.

CONCLUSIONES:
La PTTi representó el 11% y el SUHa anti-FH el 7% de la cohorte pediátrica de MAT. Ambos grupos presentaron perfiles clínicos con superposición significativa pero diferenciables entre sí. La determinación de ADAMTS13 y anticuerpos anti-FH es esencial para el diagnóstico preciso y la selección terapéutica. A pesar del posible sesgo de derivación, la consideración temprana de MAT autoinmune resulta crítica en esta población vulnerable.

Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de la cohorte. MAT: microangiopatía trombótica; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SUHa anti-FH: síndrome urémico hemolítico atípico mediado por autoanticuerpos anti-FH.

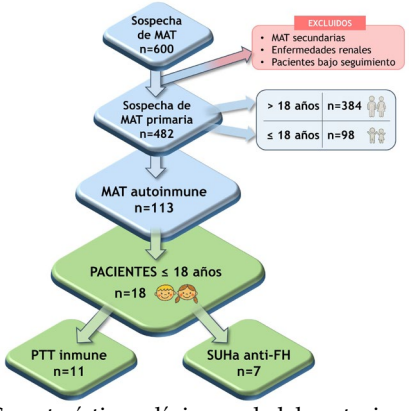


Tabla 1: Características clínicas y de laboratorio al debut en una cohorte pediátrica argentina con diagnóstico de PTT o SUHa autoinmune. Ritu: rituximab, MMF: micofenolato de mofetilo, Pred: prednisona.

	PTT inmune (n=11)	SUHa mediado por anticuerpos anti-FH (n=7)	*p* (t-test)
Edad mediana (min-max)	16 años (8-18)	8 años (3-11)	*** 0,0003
Porcentaje de varones	67%	85%	-
Parámetros de ADAMTS13 Actividad (%) (mediana ±DE) Anticuerpos IgG (U/mL) (mediana ±DE)	 < 5 69 ± 99	 60 ± 31 14 ± 21[¥]	 -
Porcentaje de pacientes con anticuerpos anti-ADAMTS13 >15 UA/mL	100% (11/11)	50% (3/6)[¥]	-
Autoanticuerpos IgG anti-CFH (UA/mL) (negativo si <100) mediana (min-max)	-	1700 (1400 to 8500)	-
Laboratorio (mediana ±DE, min-max) Hemoglobina (g/dL) Plaquetas (x10⁹/L) LDH (UI/L) Creatinina (mg/dL)	 8,1 ± 2,4 (6-13) 13 ± 8 (3-30) 1380 ± 943 (291-3726) 0,7 ± 1,0 (0.4-3.7)	 7,2 ± 1,2 (6-9) 50 ± 17 (17-70) 1900 ± 1401 (1077-5200) 2,8 ± 4,6 (1,1-14,3)	 0,44 ** 0,002 0,12 * 0,025
Insuficiencia renal aguda	36% (4/11)	100% (7/7)	-
Síntomas gastrointestinales Vómitos, náuseas o dolor abdominal Diarrea	56% (5/9) 4 1	100% (6/6) 6 1	-
Síntomas neurológicos	44% (4/9)	33% (2/6)	-
Tratamientos Diálisis Plasmaféresis Inmunosupresión (Ritu ± MMF ± Pred) Transfusion: - Glóbulos rojos - Plasma - Plaquetas Terapia anti-complemento (eculizumab)	 18% (2/11) 40% (4/10) 70% (7/10) 60% (6/10) 30% (3/10) 40% (4/10) 10% (1/10)	 57% (4/7) 14% (1/7) 71% (5/7) 100% (7/7) 29% (2/7) 43% (3/7) 71% (5/7)	 -

[¥] La detección de anticuerpos anti-ADAMTS13 en pacientes con SUHa podría reflejar una reactividad cruzada del ensayo.

8285

Contribución del ensayo de unión del factor von Willebrand (VWF) al colágeno (VWF:CBA3) en el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Valda E. [(1)], Parina Flores C. [(1)], Castera S. [(1)], Alberto M. [(1)], Woods A. [(1)], Blanco A. [(1)], Ingratti M. [(1)], Sanchez Luceros A. [(2)]

[(1)] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires- Argentina., [(2)] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA. IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires-Argentina.

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
En la enfermedad de von Willebrand (VWD), pruebas como el antígeno del factor von Willebrand (VWF: Ag) y la actividad cofactor de ristocetina (VWF:RCo) han sido largamente reconocidas como pruebas útiles para el diagnóstico de enfermedad. Sin embargo, las recomendaciones actuales (James PD et al, 2021), aunque con baja certeza por el nivel de evidencia científica, sugiere medir la actividad de unión dependiente de plaquetas en lugar de los ensayos de VWF:RCo para el diagnóstico. Nosotros nos propusimos estudiar el rol del ensayo de VWF:CBA en el tamizaje inicial de pacientes con historia de sangrado.
Objetivo: Evaluar la utilidad del ensayo VWF:CBA en el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad de von Willebrand
METODOLOGÍA:
Estudio retrospectivo incluyó a 691 pacientes (enero/2021-febrero/2024) con antecedentes de sangrado o historia familiar de trastornos hemorrágicos. Los síntomas de sangrado se evaluaron mediante la herramienta ISTH-BAT. Las pruebas de laboratorio incluyeron VWF:RCo (agregometría), VWF:Ag (ELISA) y VWF:CBA3 (ELISA con colágeno III placentario humano). La presencia de otro defecto hemostático/plaquetario fue excluida en todos los pacientes.
RESULTADOS:
La población del estudio incluyó pacientes consecutivos con sospecha de enfermedad de von Willebrand (VWD) (Tabla 1), predominantemente mujeres (76%). De los 691 pacientes, 121 fueron diagnosticados de VWD mediante VWF:RCo, cifra que aumentó a 161 al utilizar VWF:CBA3. Un total de 251 pacientes presentaba un trastorno hemorrágico de causa desconocida (BDUC, Bleeding Disorder of Unknown Cause), y 319 obtuvieron resultados normales (Figura 1A).
En el 99% de los casos, la relación VWF:CBA3/VWF:Ag fue <0,7. Asimismo, el 55% de los pacientes con VWD mostraba un fenotipo hemorrágico: epistaxis (20%), sangrado mucocutáneo (17%), menorragia (16%) y asociados a procedimientos quirúrgicos (13%).
No se halló una correlación significativa entre las manifestaciones clínicas (ISTH-BAT) y los niveles obtenidos en el ensayo VWF:CBA3 (Figura 1B).
CONCLUSIONES:
En nuestra cohorte, el ensayo VWF:CBA3 desempeñó un papel crucial en el diagnóstico de VWD tipo 1 en pacientes con resultados de VWF:RCo no concluyentes. Asimismo, contribuyó tanto a aumentar el diagnóstico de la VWD como en reducir el número de pacientes clasificados como BDUC. En concordancia con otros estudios, demostró ser una herramienta valiosa para detectar casos de posibles VWD tipo 2. Independientemente de la edad o el sexo, no se encontró una correlación significativa entre los valores de ISTH-BAT y los de VWF:CBA3. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes pediátricos no presentaban un fenotipo hemorrágico severo, posiblemente debido a la ausencia de desafíos hemostáticos previos.

Tabla 1: Caracteristicas clinicas de pacientes con VWD, BDUC y CS.

	VWD n=161	BDUC n=227	CS n=303
Femenino	118 (73%)	170 (75%)	237 (78%)
Masculino	43 (27%)	57 (25%)	66 (22%)
Historia familiar de VWD	65 (40%)	57 (25%)	68 (22%)
Edad	33 (Rango:2-80)	37 (Rango: 3-83)	38 (Rango:2-86)
ISTH-BAT	5 (Rango:0-21)	8 (Rango: 3-24)	2 (Rango:2-5)
VWF:Ag (Media)	50 (Rango: 1-110)	96 (Rango: 46-231)	98 (Rango: 35-297)
VWF:Rco(Media)	45 (Rango: 5-49)	84 (Rango:20-190)	85 (Rango:29-261)
VWF:CBA3 (Media)	39 (Rango:1-60)	102 (Rango:61-281)	107 (Rango:60-360)

VWD: enfermedad de von Willebrand, BDUC: sangrado de origen desconocido, CS: control sano, VWF:Ag Antigeno de VWF, VWF:Rco cofactor de ristocetina, CBA3: enlace del factor von Willebrand al colágeno 3, BAT: herramienta de evaluación de la hemorragia, ISTH: Sociedad Internacional de hemostasia y trombos

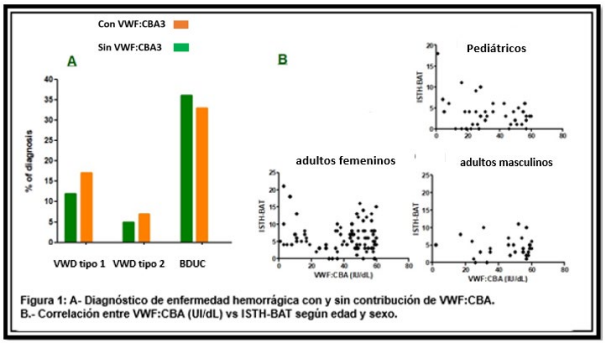


Figura 1: A- Diagnóstico de enfermedad hemorrágica con y sin contribución de VWF:CBA. B.- Correlación entre VWF:CBA (UI/dL) vs ISTH-BAT según edad y sexo.

8287

Más allá del tiempo de lisis de euglobulinas (TLE) convencional: ensayo espectrofotométrico en plasma/citrato ácido para la evaluación de la fibrinolisis

Laboratorio

Fochesato M. [1], Alberto M. [1], Castera S. [1], Blanco A. [1], Sánchez-Luceros A. [2]

[1] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina,
[2] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Desde 1958 el TLE se ha utilizado para medir la actividad fibrinolítica. Presentamos un ensayo espectrofotométrico para evaluar fibrinolisis, con el propósito de superar limitaciones tradicionales como la variabilidad inter-operador y los tiempos de ensayo.
Se desarrolló un método (TLEe) utilizando citrato ácido como anticoagulante, calcio para inducir la coagulación de la fracción euglobulinas (FE) y detección espectrofotométrica automatizada del punto final. Se analizó la cinética del TLEe y la respuesta fibrinolítica luego de la administración de DDAVP.

METODOLOGÍA:
Se tomaron como controles las muestras de sujetos con TLE convencional dentro del rango de referencia (n = 162); además, se analizaron muestras de pacientes sometidos a la prueba de DDAVP (n = 13; basal, 60 y 120 minutos post-infusión). La sangre se recogió en citrato ácido (0,21 M; pH 4,5 que aumenta la estabilidad del tPA) para TLEe y en citrato sódico (3,2%) para fibrinógeno y VWF:Ag. Obtuvimos plasma pobre en plaquetas (PPP) por centrifugación (2500g, 20°C, 30 min) y la FE añadiendo 250 µL de PPP a 4,0 mL de ácido acético (0,017%), seguido de incubación (30 minutos a 4°C) y centrifugación (900g, 20°C, 5 min). El precipitado se resuspendió en 250 µL de borato de sodio (0,1g/%); se pipetearon 100 µL de solución en cada pocillo de la placa de microtitulación (APTACA 5096/P), seguido de 100 µL de cloruro de calcio (0,025 M) y se registró la densidad óptica (DO)/minuto (SPECTROstarNano, BMG-Labtech) a 600 nm, a 37°C. El fibrinógeno y el VWF:Ag se midieron mediante los métodos de Clauss y ELISA, respectivamente.

RESULTADOS:
Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2. El TLEe se definió como el intervalo comprendido entre DO máxima y DO 50% de lisis, lo que mostró menor variabilidad (Figura 1A). Se observó una distribución gaussiana de los valores de TLEe en las muestras control (Figura 1B) ($\bar{x}$ ± 2 DE: 90-240 minutos). El fibrinógeno mostró correlación significativa con la DO máxima (r: 0,73; p < 0,0001) (Figura 2A), pero débil con el intervalo DO máxima-50% de lisis (r: 0,27; p=0,0084) (Figura 2B). Se observó un efecto significativo en la respuesta a la administración de DDAVP, caracterizado por TLEe más cortos y aumento de VWF:Ag (Figura 2C).

CONCLUSIONES:
El TLEe podría facilitar la práctica clínica, garantizando lecturas objetivas, menor variabilidad y mayor reproducibilidad; además, es sensible a la administración del DDAVP y podría detectar patrones fibrinolíticos anormales.

Imagen Nº 1. Trazado de la densidad óptica (DO) del tiempo de lisis de euglobulinas (TLEe) y su distribución en muestras control

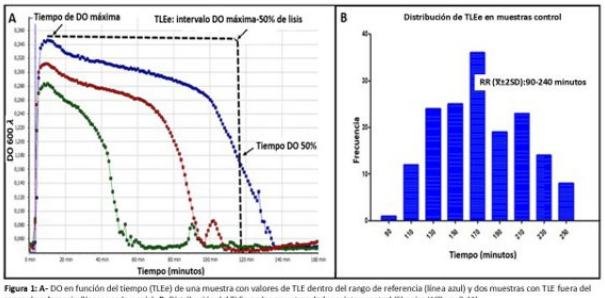


Figura 1: A- DO en función del tiempo (TLEe) de una muestra con valores de TLE dentro del rango de referencia (línea azul) y dos muestras con TLE fuera del rango de referencia (líneas verde y roja). **B-** Distribución del TLEe en las muestras de los sujetos control (Shapiro-Wilk; p=0,41).

Imagen Nº 2. Comportamiento del TLEe en función del fibrinógeno y respuesta post-infusión de DDAVP

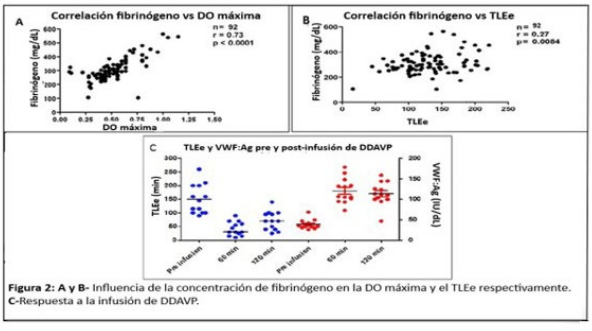


Figura 2: A y B- Influencia de la concentración de fibrinógeno en la DO máxima y el TLEe respectivamente. **C-**Respuesta a la infusión de DDAVP.

8059

Trombocitopenia asociada a GFI1B: integración de datos clínicos, funcionales y genéticos para el diagnóstico de un caso pediátrico

Plaquetas

Heller P.[1], Verón D.[2], De Luca G.[1], Lev P.[1], Marta R.[1], Cellucci S.[1], Paredes E.[1], Nieuwenstein T.[3], van der Reijden B.[3], Rijpma S.[3], Glembotsky A.[1]

[1] *Hematología Investigación. Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari. UE IDIM-UBA-CONICET,*
[2] *Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario Austral,*
[3] *Laboratorio de Hematología, Universidad de Radboud*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:
La trombocitopenia asociada a GFI1B es una entidad hereditaria poco frecuente, caracterizada por macrotrombocitopenia, alteraciones funcionales plaquetarias y déficit de gránulos α. GFI1B codifica un represor transcripcional clave en la hematopoyesis, especialmente en la diferenciación megacariocítica y eritroide. Las variantes patogénicas clásicamente descriptas originan proteínas truncas, sin embargo, el rol de las variantes missense es poco claro.

Se presenta el caso de un paciente de 4 años con trombocitopenia moderada (50-100x10⁹/L) desde el nacimiento, sangrado leve a moderado. En el frotis se observaron macroplaquetas hipocoloreadas y anisopoiquilocitosis eritrocitaria. Se halló alteración de la función plaquetaria, defecto en la activación de la GPIIbIIIa (PAC1) y la expresión de P-selectina, disminución de la captación de mepacrine (gránulos¯) y de la marcación de TSP1 (gránulos α). Se detectó expresión aberrante de CD34 en plaquetas (citometría de flujo), hallazgo característico de alteraciones de GFI1B. La médula ósea mostró displasia megacariocítica.

Se identificaron dos variantes missense en GFI1B: p. G226R y p.H266L en trans, mediante secuenciación de exoma completo. Los familiares portadores de una sola variante (Figura 1) - ya sea G226R (herencia paterna) o H266L (herencia materna)- presentan recuento plaquetario normal, aunque los portadores de H266L mostraron positividad CD34 en plaquetas y alteración de gránulos densos (Tabla 1). En ambas líneas familiares se observó disminución comparable de gránulos alfa (TSP1) y heterogénea de PAC1. Inicialmente, ambas variantes fueron clasificadas como de significado incierto (VUS) según ACMG. Sin embargo, ambas se localizan en dominios funcionales relevantes y presentan predictores in silico compatibles con efecto deletéreo. Estudios funcionales demostraron la pérdida de la capacidad autorreguladora de GFI1B al expresar la variante H266L en células MEG-01 mediante transducción retroviral, mientras que G226R no difirió del control. Si bien este resultado permite reclasificar la variante H266L como probablemente patogénica, su presencia aislada (familiares portadores) no se asocia a enfermedad, sino que requeriría la cooperación de la G226R, como se evidencia en el probando.
En conclusión, la coexistencia de ambas variantes en el paciente, junto con un fenotipo clínico y funcional consistente, sugiere un posible efecto combinado que explicaría la enfermedad. Este caso refuerza la heterogeneidad fenotípica asociada a GFI1B y plantea el posible rol patogénico de variantes missense en combinación. Este hallazgo resalta la complejidad del diagnóstico en desórdenes plaquetarios hereditarios y la necesidad de integrar datos clínicos, funcionales y genéticos, así como la importancia del diagnóstico diferencial con otros trastornos como el Síndrome de plaquetas grises.

Fig 1. Familiograma indicando recuento plaquetario, índice de sangrado, expresión de CD34+ en plaquetas y variantes.

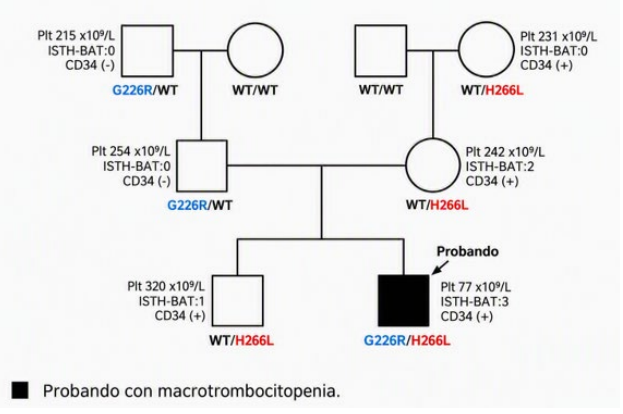


Tabla 1. Geno y fenotipo familiar

Miembros de la familia	Variantes GFI1B	VPM (fl)	DPM (µm)	CD34+ plaq (IFM P/C)	Gránulos δ (Mepacrine, IFM P/C)	Gránulos α TSP1 (+) pit (%)	GPIb-IX (IFM P/C) CD42a	CD42b	GPIb-IIIa (IFM P/C) CD61	CD41	PAC-1 (IFM P/C) ADP	P-selectina (IFM P/C) ADP
Probando	G226R/H266L	*	3,88	10,5	0,34	31	0,78	0,62	1,03	0,81	0,26	0,19
Hermano	H266L	10,1	3,09	5,5	0,52	79	0,92	0,95	0,8	0,8	0,34	0,55
Madre	H266L	10	2,4	4,8	0,51	79	0,65	0,76	1,04	1,06	0,5	0,39
Abuela (línea materna)	H266L	9,9	2,27	4,6	0,53	75	0,95	0,92	0,83	0,95	1,06	0,9
Padre	G226R	8,3	2,66	1,26	1,08	75	1,03	0,87	0,94	0,96	0,45	0,57
Abuelo (línea paterna)	G226R	9,2	2,73	1,7	0,94	79,9	0,92	0,87	0,8	0,78	0,45	0,38
Valores de referencia		8,9-12,3	2,7-3,08	0,76-1,24	0,75-1,25	94,8-99,7	0,78-1,22	0,65-1,35	0,78-1,22	0,78-1,21	1,0	1,0

8219

Deficiencia de plasminógeno y tratamiento con concentrado de plasminógeno humano.

Trombosis general

Solano Torres A.[1], Cabral R.[1], Yapura K.[1], Duboscq C.[1], Stemmelin G.[1], Ceresetto J.[1]

[1] *Hospital Britanico de Buenos Aires*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Originalidad: Se presenta este caso clínico debido a la baja frecuencia de la enfermedad, la prolongada evolución de sus manifestaciones clínicas y su buena respuesta ante el tratamiento específico instaurado.

Introducción: Las deficiencias de plasminógeno son trastornos autosómicos recesivos poco frecuentes causados por mutaciones en el gen PLG. Se distinguen dos tipos: la hipoplasminogenemia o déficit tipo I, caracterizada por reducción de los niveles antigénicos y de la actividad funcional del plasminógeno, y que constituye la forma clínicamente significativa; y la displasminogenemia o tipo II, en la que la actividad funcional se encuentra reducida con niveles antigénicos conservados, generalmente asintomática. El tipo I condiciona un defecto en la fibrinólisis con acumulación de fibrina extracelular y formación de pseudomembranas en distintas mucosas. Históricamente ha representado un desafío terapéutico debido a la elevada tasa de recurrencia de las lesiones.

Presentación del caso: Paciente de 38 años que inició a los 12 meses de vida con una tumoración conjuntival exofítica, diagnosticándose conjuntivitis leñosa. Requirió múltiples exéresis quirúrgicas y diversos tratamientos tópicos incluyendo hialuronidasa, corticoides, inmunosupresores y plasma fresco congelado con respuestas parciales y transitorias a lo largo de los años. Posteriormente presentó cervicitis leñosa, lo que motivó el dosaje de plasminógeno, constatándose la deficiencia con una actividad del 27%. La paciente evolucionó con episodios de dolor abdominal con íleo secundario a depósito de fibrina en la mucosa digestiva y compromiso laríngeo que ocasionó disfonía crónica con marcado deterioro de la calidad de vida. Por este motivo, en marzo de 2026 inició terapia de reemplazo con concentrado de plasminógeno humano liofilizado intravenoso (Ryplazim, Kedrion Biopharma; 69 mg/frasco), con una dosis inicial de 6,6 mg/kg cada cuatro días durante doce semanas, observándose notable mejoría clínica con desaparición de las lesiones mucosas tras las primeras infusiones. Actualmente continúa tratamiento de mantenimiento con 6,6 mg/kg bisemanal, con buena evolución clínica, adecuada tolerancia y sin evidencia de efectos adversos ni sangrados asociados al tratamiento.

Discusión: Históricamente, el tratamiento del déficit de plasminógeno se basó en medidas locales mediante exéresis quirúrgica o tratamiento médico tópico, con respuesta parcial y transitoria. La disponibilidad reciente de terapia de reemplazo con concentrados de plasminógeno humano representa un cambio significativo en el abordaje terapéutico de esta patología. Nuestra paciente presentó mejoría clínica entre las 8 y 12 semanas de inicio del tratamiento, con regresión de las lesiones mucosas, corrección de las lesiones oculares y mejoría de la disfonía.

Imagen 1. Evolución clínica de conjuntivitis leñosa luego de inicio del tratamiento con plasminógeno humano.



Imagen 2. Evolución clínica de conjuntivitis leñosa luego de inicio del tratamiento con plasminógeno humano.



8277

El desafío de detectar un fibrinógeno Longman en un coagulómetro. A propósito de un caso.

Trombosis general

Ferreyra F.[1], Berger C.[2], Garcia L.[1], Barrenechea M.[3], Martinuzzo M.[2], Rosa C.[1]

[1] Hospital Universitario Austral, Laboratorio Central., [2] Hospital Italiano, Laboratorio Central, Hospital Italiano Universidad., [3] Hospital Universitario Austral, Hematología

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

INTRODUCCIÓN: La polimerización de la fibrina es un proceso que involucra la formación de protofibrillas de doble hebra y la asociación lateral de las protofibrillas que se ensamblan en fibras gruesas de fibrina, generando una red. Ciertas mutaciones en el gen del fibrinógeno (FBG) pueden generar un defecto en la asociación lateral de las protofibrillas, como por ej. el FBG Longmont. Este defecto puede generar resultados discrepantes en el dosaje de FBG entre coagulómetros con sistema de detección óptico (DO) y mecánico (DM).

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 58 años es derivada a nuestra institución por sospecha de disfibrinogenemia. Antecedentes personales de hipermenorrea con anemia ferropénica secundaria (Score PBAC>100); hemorragia postparto en dos de cuatro partos, con requerimiento transfusional de glóbulos rojos (GR); angioplastia coronaria con colocación de stent en 2023, con posterior hematoma en sitio de punción radial; cirugía de reducción y osteosíntesis por fractura de húmero y radio izquierdos en 2024, complicada con sangrado posterior al procedimiento y requerimiento transfusional de GR, PFC y crioprecipitados (Score ISTH-BAT:9). Sin historia familiar de sangrados. Laboratorio: TP HS+:107%, APTT-SP:28s, normales. FBG por método de Clauss (FBG-C) con DO:942mg/dl, que se interpretó como falso por la curva de reacción anómala. Sin interferencias visibles. La mezcla con plasma normal fue No medible. El FBG derivado del TP (Tromboplastina de conejo):317mg/dl. FBG antigénico por inmunodifusión radial: 508mg/dL y FBG por método gravimétrico: 494mg/dl, con un coágulo traslúcido. El TT:22s (hasta 18s) y el Tiempo de Reptilasa:12.2s (18.8s). Screening de VWD y proteinograma electroforético normales. Se derivó muestra para otros métodos de FBG-C con DO y uno con DM:544 mg/dl (Tabla 1). El trazado del FIBTEM correlaciona con el FBG-C medido en DM y con el antigénico (Figura 1). Mediante el estudio de secuenciación masiva (NGS) se detectó la variante Bβ166Arg→Cys en el gen FBG, previamente caracterizada como Fibrinógeno Longmont, asociada a disfibrinogenemia congénita de herencia autosómica dominante (MIM #616004).

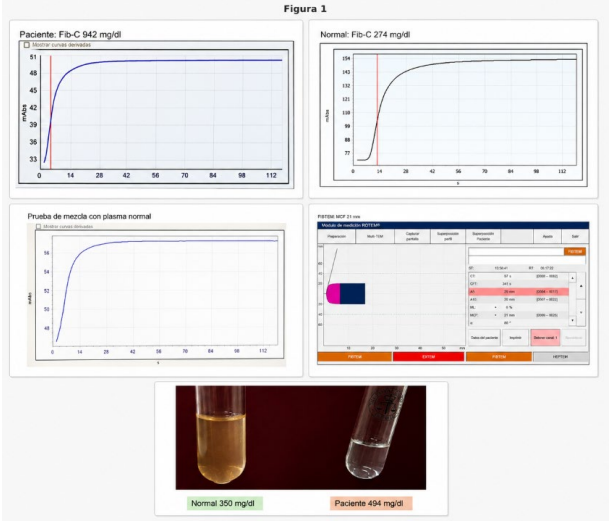
DISCUSIÓN: En los coagulómetros con DO, la correcta interpretación de las curvas de reacción y la observación de resultados discrepantes entre el FBG-C y el FBG derivado del TP, permitieron detectar la alteración funcional del FBG. El FBG-C en coagulómetros con DM arrojó un resultado comparable con los FBG antigénico y gravimétrico, pero no permitió detectar el defecto funcional del FBG. Finalmente, la discordancia entre los diferentes ensayos, característica de esta disfibrinogenemia y el fenotipo hemorrágico, motivaron el estudio molecular que confirmó el diagnóstico de FBG Longmont.

Tabla 1. Resultados de laboratorio

Determinación	Resultado	Valores de referencia
FBG Clauss DO dilución 1/10 Fib-C en ACLTOP 300 (IL)	**942** mg/dl ??	
FBG Clauss DO dilución 1/20 HIGH Fib-C en ACLTOP 300 (IL)	**No medible**	
FBG Clauss DO dilución 1/5 LOW Fib-C en ACLTOP 300 (IL)	**No medible**	
FBG Clauss DO dilución 1/10 Fib QFA -80 U Trombina (IL)	**1058** mg/dl ??	200–400 mg/dL
FBG Clauss DO dilución 1/10 Dade Thrombin/ Sysmex CS 2500 (SIEMENS)	**565** mg/dl	
FBG Clauss DO dilución 1/10 Multifibren/ BCS (SIEMENS)	250 mg/dl	
FBG Clauss DM dilución 1/10 STA Liquid Fib/ STA COMPACT (STAGO)	**544** mg/dl	
FBG derivado del TP DO PT-FIB HS Plus/ ACL TOP 300 (IL)	317 mg/dl	200-400 mg/dL
FBG derivado del TP DO RecombiPlas Tin 2G/ ACL TOP 500 (IL)	**152** mg/dl	
FBG antigénico (IDR)	**508** mg/dl	150-400 mg/dl
FBG gravimétrico	**494** mg/dl	
FIBTEM MCF ROTEM delta	21	9 - 25
Tiempo de Trombina Thrombin Time/ ACL TOP 300 (IL)	**22** s	14–18 s
Tiempo de Reptilasa	12,2 s	18,8 s
Estudio molecular (NGS) Panel 16 genes asociados a deficiencia de factores de coagulación.	FBG (NM_005141.5): c.586C>T, p.(Arg196Cys) Cigocidad: Heterocigota	

FBG: Fibrinógeno; DO: Coagulómetro con sistema de detección óptico; DM: Coagulómetro con sistema de detección mecánico; TP: Tiempo de protrombina; IDR: Inmunodifusión radial; NGS: Secuenciación de nueva generación; MCF: Máxima firmeza del coágulo ; ??: Curva de reacción anómala.

Imagen Nº 2



Curvas de reacción, FIBTEM, aspecto del coágulo.

8346

Trombosis arterial aortoilíaca extensa durante la ventana de alto riesgo trombótico del síndrome de POEMS. Reporte de un caso.

Trombosis general

Ganchozo A. [1]

[1] *Hospital universitario austral*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: El síndrome de POEMS es una enfermedad infrecuente asociada a un clon de células plasmáticas caracterizada por una marcada activación angiogénica e inflamatoria mediada por VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Los eventos trombóticos constituyen una complicación relevante, con predominio arterial y mayor incidencia durante los primeros meses posteriores al diagnóstico.

Caso clínico: Varón de 39 años con pérdida ponderal, astenia y debilidad progresiva de seis meses de evolución, con diagnóstico de polineuropatía sensitivo-motora axonal crónica. Durante el estudio etiológico se identificó una lesión osteolítica expansiva en escápula derecha. Laboratorio: hemoglobina 18,6 g/dL, hematocrito 54,3% y plaquetas 597.000/mm^3. Inmunofijación componente monoclonal IgA lambda no cuantificable. Biopsia de lesion escapular presencia de plasmocitos CD138 positivo con restricción para cadena ligera lambda. Medula ósea sin población clonal detectable por citometría de flujo, PET-TC evidenció una lesión hipermetabólica escapular de 66 mm (SUVmax 16,4) en adenopatías regionales y cuerpo vertebral D11. Se diagnosticò síndrome de POEMS asociado a plasmocitoma mùltiple. Inició tratamiento con daratumumab, bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona. Dos semanas después consultó por isquemia arterial aguda de miembro inferior derecho. La angio-TC mostró trombosis extensa de aorta abdominal infrarrenal, bifurcación ilíaca con circulación distal. Se tratò con heparina intravenosa, angioplastia aortoilíaca e implante de stents. Continuò su tratamiento quimioteràpico logrando remisiòn completa y recuperación neurològica. Consolidò con trasplante autòlogo de mèdula òsea.

Discusión: El síndrome de POEMS se asocia a un estado protrombótico complejo vinculado a activación endotelial sistémica, sobreexpresión de VEGF e inflamación crónica. Los eventos arteriales son más frecuentes que los venosos y suelen presentarse durante los primeros meses posteriores al diagnóstico. Nuestro paciente desarrolló una trombosis arterial extensa de aorta infrarrenal e ilíacas, destacando la disfunción endotelial sistémica del POEMS.

Se presenta este caso para reconocer al POEMS como un estado protrombótico. Asimismo, identificar factores de riesgo trombótico tanto arterial como venoso, necesidad de tromboprofilaxis primaria y el desafío del tratamiento anticoagulante durante el trasplante autólogo y post remisión. Responder la pregunta: ¿Tiene la paraproteína un fenotipo trombótico?

8154	Establecimiento y evaluación de cut-offs basados en la relación screening/ confirm sin normalización para anticoagulante lúpico
8193	Evaluación de la utilidad diagnóstica de la relación APTT sensible/ insensible en el algoritmo de laboratorio para la determinación del anticoagulante lúpico
8200	Concordancia metodológica del anticoagulante lúpico y caracterización de perfiles de anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico
8204	Reporte de caso: Interferencia analítica de inhibidor lúpico en el tiempo de protrombina
8206	Utilidad del prueba de inhibición de la tromboplastina tisular mediante tromboplastina recombinante como herramienta complementaria en la detección del anticoagulante lúpico
8248	Resultados preliminares del análisis de variantes genéticas del complemento en el síndrome antifosfolípido
8250	Desempeño diagnóstico del cociente directo Lupus Screen/Lupus Confirm para la detección del anticoagulante lúpico: Comparación con la Razón Normalizada.
8057	Síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS) y gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS) IGG: a propósito de un caso.
8151	Hemofilia adquirida y sindrome de Sjögren: reporte de un caso.
8254	Inhibidor de FXIII + probable LAHS: reporte de un caso.
8302	Hemofilia a adquirida: reporte de un caso clínico.
8312	Deficiencia adquirida inmunomediada de factor XIII: una causa subdiagnosticada de sangrado grave
8314	Sospecha de hemofilia b adquirida en paciente joven con inhibidor lúpico: desafío diagnóstico y terapéutico
8338	Hemofilia adquirida simulando maltrato: reporte de caso
8069	Impacto de la trombocitosis sobre la función del factor von Willebrand: análisis desde el laboratorio de hemostasia
8174	Prueba de paralelismo y su utilidad para diferenciar inhibidores de déficit de factores. A propósito de un caso.
8184	Rara combinación de déficits de factores v y x. A propósito de un caso.
8187	Estudio multicéntrico sobre deficiencia de factores poco frecuentes de la coagulación
8239	Frecuencia, causas y tratamiento de hipofibrinogenemia en un hospital de alta complejidad
8316	Déficit congénito de factor VII y el desafío del manejo hemostático: presentación de un caso con discordancia entre el laboratorio y el fenotipo de sangrado
8340	Estudio retrospectivo: correlación entre el APTT y los niveles de factor VIII en pacientes con sospecha de enfermedad de von Willebrand. Evaluación de la utilidad del APTT como herramienta de orientación.
8028	Deficiencia de hierro sin anemia y riesgo de hemorragia post parto

8153	Cuando los factores de riesgo se suman: un caso de trombosis venosa cortical cerebral aislada
8165	Hemofilia a adquirida postparto: el desafío del diagnóstico precoz ante una hemorragia puerperal catastrófica
8198	Microangiopatía trombótica y embarazo, desafío diagnóstico clínico y de laboratorio
8274	Experiencia en el uso de enoxaparina y adherencia a guías de profilaxis/ tratamiento de tromboembolismo venoso y síndrome antifosfolípido obstétrico en el embarazo
8323	Infarto Renal Agudo como Manifestación Inicial de Síndrome Antifosfolípido (SAF) Primario
8332	"Embarazo y déficit congénito de factor X: desafíos en el manejo multidisciplinario"
8213	Evaluación de isoformas asociadas a adamts13 en células MDA-MB-231 y su comportamiento frente a estrés genotóxico inducido por n-nitroso-n-metilurea
8233	Verificación analítica de la actividad ADAMTS13 medida por método de quimioluminiscencia en Argentina
8333	Recaídas en Púrpura Trombocitopénica Trombótica Inmune (PTTi): Importancia de la monitorización de ADAMTS13
8335	Diagnóstico y seguimiento de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT): experiencia de un hospital público en argentina.
8343	Evaluación preliminar de Technoscreen® para la exclusión de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en pacientes con diagnóstico de microangiopatía trombótica (MAT)
8179	Alteración en los parámetros de hemostasia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica expuestos y no expuestos a terapia de hipotermia.
8192	SAF primario pediátrico: el rol del laboratorio en la estratificación del riesgo.
8215	Deficiencia adquirida de factor XIII tras cirugía cardíaca pediátrica: relevancia diagnóstica de una causa infrecuente
8218	Eficacia de la L-arginina para reducir el uso de opioides en pacientes pediátricos hospitalizados con dolor vasooclusivo por enfermedad de células falciformes: una revisión sistemática y metaanálisis
8222	Inhibidor lúpico asociado a evento hemorrágico en pediatría
8298	Infarto agudo de miocardio como presentación de síndrome antifosfolipídico (SAF) en pediatría
8307	Púrpura trombocitopénica trombótica y lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso en pediatría
8072	Determinación del Intervalo o Valor de referencia (VR) de plaquetas y Volumen plaquetario medio (VPM) en adultos mayores.
8178	Intervalo de referencia de la fracción de plaquetas inmaduras en Sysmex XN 2000 en una población de Latinoamérica
8255	Fracción inmadura de plaquetas como predictor de engraftment plaquetario en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
8263	De la medicina popular a la evidencia in vitro: efecto antiplaquetario de extractos de "Zarzaparrillas" nativas
8266	Validación del ensayo de liberación de adenosin trifosfato (ATP) mediante lumi-agregometría plaquetaria
8299	Respuesta al tratamiento y recaída en PTI primaria y secundaria: análisis de una cohorte retrospectiva

8313	Evaluación de la fracción de plaquetas inmaduras (IPF) en porcentaje (%IPF) y valor absoluto (# IPF) en la diferenciación de trombocitopenias centrales y periféricas
8037	Enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer: Estudio descriptivo regional del Grupo Hematológico del Sur.
8052	Efectividad comparativa y seguridad del andexanet alfa frente al concentrado de complejo protrombínico de cuatro factores en el sangrado gastrointestinal asociado a inhibidores del factor Xa: una revisión sistemática y metaanálisis
8149	Accidente cerebrovascular isquémico recurrente en cáncer de pulmón ROS1 positivo: reporte de un caso
8182	Trombolisis con protocolo de infusión ultralenta en trombosis de prótesis valvular mecánica: serie de 4 casos
8188	Trombosis venosa cerebral características clinicoevolutivas y desafíos en el diagnóstico: experiencia de 5 años en un servicio de hematologia
8194	Variante atípica de protrombina en paciente con trombosis venosa profunda
8207	Eritrocitosis severa por testosterona como modificador del riesgo tromboembólico en fibrilación auricular
8209	Características clínicas, tratamiento y resultados de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes mayores de 80 años: estudio retrospectivo en un centro de tercer nivel en Uruguay (2020-2025).
8220	Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con síndrome de May-Thurner y trombosis venosa profunda tratados con terapia farmacomecánica
8243	Inhibidor de interferencia en linfoma b difuso de células grandes: reporte de un caso.
8267	Estrategia fibrinolítica en la disfunción protésica valvular mecánica por trombosis (TVM): evolución clínica en dos escenarios heterogéneos.
8275	Comportamiento del tiempo de protrombina y APTT en pacientes ambulatorios bajo tratamiento con anticoagulantes orales directos: nuestra experiencia en el laboratorio
8294	Utilidad clínica y riesgo de muerte según el dímero D ajustado por edad
8295	Osteonecrosis asociada al síndrome antifosfolipídico
8319	Resistencia al efecto anticoagulante de la heparina secundaria a déficit adquirido de antitrombina III en un paciente crítico con policitemia vera: abordaje diagnóstico sistemático
8321	Alteraciones hemostáticas en el síndrome hemofagocítico con falla hepática aguda: desafíos para diferenciar coagulopatía de consumo y coagulopatía por hepatopatía
8325	Evento cardioembólico sistémico tras Neuroablación por Bloqueo Auriculoventricular. A propósito de un caso
8326	Incorporación del factor de von Willebrand al score ISTH: utilidad en el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada en sepsis
8328	Identificación de perfil de riesgo de desarrollo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes internados.
8334	Complicaciones trombóticas y hemorrágicas del tratamiento intervencionista en pacientes con tromboembolismo de pulmón (TEP) experiencia en un centro
8345	Cuando la Trombosis progresa pese a la anticoagulación: desafíos terapéuticos en un caso de Trombosis Venosa Profunda recurrente asociada a Cáncer
8175	Errores preanalíticos hemostasia: análisis de 6727 muestras en 4 años en un hospital de referencia

8251	Concordancia de la razón internacional normalizada (RIN) entre Coaguchek PRO II y Sta Compact MAX 3 (reactivo sta-neoptimal) en pacientes con tratamiento anticoagulante oral con antagonista de la vitamina K
8252	Comparación de pruebas de coagulación de rutina utizando diferentes reactivos y métodos de detección
8303	Desarrollo y aplicación de una herramienta basada en error grid clínico para evaluar el impacto potencial de la variabilidad analítica del RIN en scores de priorización para trasplante hepático
8310	Nuevos aportes de la física experimental al estudio de la hemostasia
8324	"Ensayos de mezcla con plasma normal para tiempo de trombina: evaluación de diferentes criterios y puntos de corte"
8339	Aplicación de reglas lógicas para la autovalidación de analitos en el laboratorio de hemostasia
8159	El rol del laboratorio de hemostasia en el diagnóstico y monitoreo terapéutico de hemofilia adquirida: a propósito de un caso en Mar del Plata
8172	Prueba de desmopresina (DDAVP) en la enfermedad de von Willebrand (VWD): respuesta de los parámetros de laboratorio e impacto diagnóstico
8232	Ensayo de unión del Factor von Willebrand al colágeno: comparación de métodos de quimioluminiscencia vs. ELISA desarrollado en 2 laboratorios de hemostasia en Argentina
8246	Control hemostático con inmunoglobulina endovenosa en dos pacientes con síndrome de von Willebrand adquirido
8256	Caracterización genotípica de pacientes con VWD tipo 3; descripción de una nueva variante
8259	Pseudotumor hemofílico: evolución clínica, complicaciones y estrategias de manejo en una serie de casos
8268	Correlación fenotipo-genotipo en un caso de diagnóstico complejo de Enfermedad de Von Willebrand Tipo 2A-II: valor del análisis del perfil multimérico del factor von Willebrand y el estudio familiar
8270	VWF:GP1bM resuelve discrepancia diagnóstica en gemelos con variante del sitio de unión a ristocetina
8273	Desmopresina (DDAVP) y enfermedad de von Willebrand tipo 2B (VWD2B): reinterpretación de la restricción basada en el fenotipo
8279	Optimización de la tasa anualizada de sangrado en personas con hemofilia B bajo profilaxis con albutrepenonacog alfa
8286	Déficit de factor VIII (hemofilia a leve) y enfermedad de von Willebrand, utilidad de la prueba diagnóstica de desmopresina: reporte de un caso
8317	Síndrome de von Willebrand adquirido: importancia de las patologías adquiridas
8318	Factor de von Willebrand como biomarcador de activación endotelial en sepsis: influencia de la infección por VIH
8327	Alerta en Hemofilia Leve: Hematoma del psoas como una emergencia silenciosa y de alto riesgo
8329	Descripción de pacientes con hemofilia atendidos en dos hospitales de referencia de una provincia del nordeste argentino
8330	Salud sexual en pacientes con trastornos de la coagulación: necesidades de información, riesgos y barreras comunicativas
8208	El síndrome de hipoprotrombinemia por anticoagulante lúpico (LAHPS) como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico juvenil: una paradoja hemorrágica

8234	Hiperhomocisteinemia-homocistinuria como factor de riesgo vascular. Considerar los trastornos metabólicos poco frecuentes para una detección temprana y evitar complicaciones trombóticas
8245	Discrepancia metodológica en la determinación de proteína s libre. Reporte de un caso
8276	Trombolíticos de tercera generación y su impacto en las pruebas clásicas de coagulación: reporte de caso
8296	Sindrome anticoagulante lúpico e hipoprotrombinemia
8309	Cuando las pruebas globales marcan la diferencia. A propósito de un caso.
8336	Lecciones aprendidas durante el estudio de trombofilia

8154

Establecimiento y evaluación de cut-offs basados en la relación screening/confirm sin normalización para anticoagulante lúpico

Anticuerpos antifosfolípidos

Donlo L. [1], Iglesias Varela M. [1], Moro J. [1], Quintero M. [1], Garcia Y. [1], Maggi L. [1], Monzon K. [1], Garcia Pais R. [1], Diaz N. [1], Trappani F. [1]

[1] *Laboratorio Centro Rossi*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El diagnóstico de anticoagulante lúpico (AL) presenta importante variabilidad interlaboratorio. Las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) destacan la necesidad de utilizar cut-offs locales validados y reconocen que la normalización mediante pool de plasma normal (PNP), aunque disminuye la variabilidad analítica, no elimina completamente las diferencias entre plataformas. El objetivo de este trabajo fue establecer cut-offs propios para SCT y dRVVT mediante la relación screening/confirm (S/C) y compararlos con el método de rutina y con razones normalizadas según el fabricante.

METODOLOGÍA:
Se evaluaron 51 individuos normales para establecer los percentilos 99 de la relación S/C utilizando reactivos HemosIL SCT Screen/SCT Confirm y HemosIL dRVVT Screen/dRVVT Confirm (IL) en un ACL TOP 550 (Werfen). Los cut-offs obtenidos fueron 1,13 para SCT y 1,49 para dRVVT. Posteriormente se analizaron 189 pacientes. La clasificación de referencia de AL positiva/negativa se realizó mediante el método de porcentaje de corrección utilizado rutinariamente en el laboratorio, utilizando PNP diario y cut-offs previamente establecidos con 40 individuos normales. Los resultados obtenidos mediante la relación S/C sin normalización se compararon con el método de referencia y con la razón normalizada screening/confirm utilizando los cut-offs sugeridos por el fabricante (SCT 1,16 y dRVVT 1,20). El análisis estadístico se realizó mediante Qualitative Method Comparison de EP Evaluator.

RESULTADOS:
La comparación entre el método de referencia y la relación S/C mostró una concordancia de 92,6% (IC95%: 88-95,5%) y Kappa de 85,2% (IC95%: 77,7-92,6%). La comparación entre el método de referencia y la razón normalizada mostró una concordancia de 95,8% (IC95%: 91,9-97,8%) y Kappa de 91,5% (IC95%: 85,8-97,3%). Finalmente, la comparación entre razón normalizada y relación S/C mostró una concordancia de 90,5% (IC95%: 85,4-93,9%) y Kappa de 80,9% (IC95%: 72,6-89,3%). En todos los casos, el test de McNemar no mostró diferencias significativas entre métodos ($p>0,05$) y los parámetros de concordancia superaron los criterios de aceptación establecidos para comparación de métodos cualitativos.

CONCLUSIONES:
Los cut-offs establecidos utilizando la relación S/C mostraron elevada concordancia con el método basado en porcentaje de corrección y con las razones normalizadas. La utilización de relaciones S/C con cut-offs locales podría representar una alternativa simplificada para la evaluación de AL, disminuyendo la dependencia del PNP diario y la complejidad operativa, con elevada concordancia respecto al método rutinario. Si bien las guías internacionales recientes continúan otorgando un rol central a los estudios de mezcla, la relación S/C podría constituir una herramienta complementaria útil dentro del algoritmo diagnóstico del AL.

8193

Evaluación de la utilidad diagnóstica de la relación APTT sensible/ insensible en el algoritmo de laboratorio para la determinación del anticoagulante lúpico

Anticuerpos antifosfolípidos

Herrera G.[1], Melian M.[1], Canónico M.[1]

[1] *Hospital Público Descentralizado Doctor Guillermo Rawson*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El Anticoagulante Lúpico (AL) es un inhibidor adquirido de la coagulación asociado a complicaciones trombóticas y obstétricas. Su diagnóstico de laboratorio se basa en pruebas dependientes de fosfolípidos, donde el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT) es una de las herramientas de tamizaje más utilizadas. Sin embargo, la sensibilidad de los reactivos varía considerablemente según su composición. Las guías internacionales recomiendan el uso de algoritmos que combinan reactivos para la detección y confirmación de este anticuerpo. El objetivo de este trabajo fue evaluar el desempeño analítico y la utilidad clínica de la dupla de reactivos APTT-SP (con Sílice/Fosfolípidos) y APTT-SS (SynthASil) en el algoritmo diagnóstico del AL. Se analizaron 146 plasmas de pacientes con solicitud de AL.

METODOLOGÍA:
Los criterios de inclusión exigieron la ausencia de deficiencia de factores y la exclusión de terapia anticoagulante activa. A todas se les realizó un estudio basal de la coagulación, Tiempo de Protrombina, APTT SP, APTT SS y Tiempo de Trombina. Para la determinación de AL, se ejecutaron las pruebas de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT) screen y Silica Clotting Time (SCT) screen; las muestras positivas se sometieron a sus respectivos ensayos confirmatorios y de mezcla según las guías de CLSI. Esto fue realizado en la plataforma ACL TOP 350 CTS.

RESULTADOS:
Del total de las muestras analizadas 125 fueron negativas para AL, se obtuvo que los datos siguen una distribución normal y el valor de corte para el percentil 99 para el ratio APTT sensible (SP)/ APTT insensible (SS) fue de 1,17; con una media de 1,02. A sí mismo, 21 muestras fueron positivas para AL y se obtuvo que la media de los ratios fue de 1,33. La comparación de los ratios de ambos grupos por Prueba t de Student determinó un p-valor de 0,0007 significativamente menor a 0,01. Aplicando el valor de corte local establecido de 1.17, el ensayo demostró una especificidad del 99.1% y una sensibilidad diagnóstica del 81.0%.

CONCLUSIONES:
Este análisis refleja que existe una diferencia altamente significativa entre los ratios de ambas poblaciones, confirmando que la relación APTT SP/APTT SS es un biomarcador robusto para discriminar pacientes con AL con una alta especificidad y una buena sensibilidad. Aunque un 19.0% de muestras patológicas tuvo ratios dentro del rango normal, esto evidencia el fenómeno de prolongación paralela en el reactivo insensible, sustentando metodológicamente la recomendación internacional de emplear algoritmos multiprueba para evitar falsos negativos en el diagnóstico del AL.

Tabla 1. Métricas estadísticas comparativas

Métrica Estadística	Grupo Negativo (N=125)	Grupo Positivos (N=21)
Media del Ratio	**1.0166**	**1.3323**
Rango de Valores (Mín - Máx)	0.8738 a 1.2248	1.0092 a 2.6596
Desviación Estándar (DE)	0.0668	0.3667

Tabla 2. Validación metodológica del ensayo pareado

Validación del método	
Punto de corte	**1.17**
Especificidad	**99.1%**
Sensibilidad	**81.0%**

8200

Concordancia metodológica del anticoagulante lúpico y caracterización de perfiles de anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Anticuerpos antifosfolípidos

Villalba N.[1], Maidana L.[1], Fernández N.[1]

[1] *Servicio L aboratorio de Hematología. Instituto de Previsión Social. Asunción. Paraguay.*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La detección del anticoagulante lúpico (AL) presenta variabilidad metodológica entre dRVVT (veneno de víbora de Russell diluido) y SCT (sílica clotting time), lo que puede generar discrepancias diagnósticas relevantes; sin embargo, la combinación de ambas metodologías permitiría una evaluación más completa y complementaria del AL. Asimismo, los perfiles de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) muestran una distribución heterogénea que influye en la estratificación inmunológica y del riesgo trombótico en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). El objetivo de este trabajo es evaluar la concordancia entre dRVVT y SCT para la detección del AL y caracterizar los perfiles de aPL en pacientes con LES.

METODOLOGÍA:
Estudio observacional, descriptivo y transversal en 55 pacientes con LES según criterios ACR/EULAR 2019, atendidos entre 2024–2025 en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay. El AL se determinó mediante ratio normatizado del dRVVT y SCT en la plataforma ACL TOP 550, conforme a recomendaciones de la ISTH. Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y anti-β2glicoproteína I (aβ2GPI) IgG/IgM se evaluaron por quimioluminiscencia (CLIA) en el sistema ACL AcuStar. La concordancia entre métodos se analizó mediante acuerdo porcentual e índice kappa de Cohen. Los perfiles inmunológicos se clasificaron como positividad aislada, doble o triple.

RESULTADOS:
La edad media fue 42 años (21–70) y el 96,4% correspondió al sexo femenino. La concordancia global entre dRVVT y SCT fue del 90,9%, con κ=0,73 (IC95%: 0,49–0,97), compatible con acuerdo sustancial. En el 35,7% de los AL positivos se observó discordancia metodológica, principalmente por detección exclusiva mediante SCT, lo que sugiere un comportamiento diferencial entre ensayos relacionado con su sensibilidad a distintos mecanismos de interferencia fosfolipídica. La positividad global para al menos un aPL fue 29,1% (16/55). El anticoagulante lúpico fue positivo en 25,5%, aCL en 16,4% y aβ2GPI en 16,4%. Entre los positivos por CLIA, el 87,5% presentó títulos IgG elevados (>40 U/mL). En los pacientes con aPL positivos, los perfiles inmunológicos mostraron triple positividad en el 43,8%, doble positividad en el 12,5% y positividad aislada en el 43,8%.

CONCLUSIONES:
La frecuencia de anticuerpos aPL en esta cohorte fue de 29,1%, con distribución heterogénea de los perfiles inmunológicos. Aunque la concordancia global entre dRVVT y SCT fue sustancial, la discordancia observada en una proporción relevante de casos positivos respalda el uso combinado de ambas metodologías para optimizar la sensibilidad diagnóstica del AL y mejorar la estratificación inmunológica de los pacientes con LES en los laboratorios de referencia.

8204

Reporte de caso: Interferencia analítica de inhibidor lúpico en el tiempo de protrombina

Pediatría

Rios Müller M.[1], Visconti T.[1], Niño M.([1], Cuello R.[1], Gomez R.[1], Pagliaro M.[1]

[1] *Hospital Universitario CEMIC*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) se caracteriza por eventos trombóticos y/o complicaciones obstétricas asociadas a la persistencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas [aCL], anti-β2 glicoproteína I [anti-β2GPI] y anticoagulante lúpico [AL]) (Scazziota & Blanco, 2019).

El AL es un inhibidor inespecífico que interfiere en ensayos dependientes de fosfolípidos, prolongando principalmente el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT). En algunos casos, con el uso de tromboplastinas recombinantes, puede observarse prolongación del tiempo de protrombina (TP).

Reportamos un caso de interferencia analítica del AL en el TP, destacando la importancia de considerar el reactivo utilizado al interpretar los resultados.

Caso clínico

Paciente femenina, 39 años, con SAF (triple positividad), consulta para reevaluación de AL. Antecedente reciente de trombosis venosa superficial, en tratamiento con AAS, asintomática.

TP (reactivo recombinante): 37,7%: no corrige
RIN: 1,76
aPTT: 39 s (VR: 23-32s)
TT: 17s

aPTT sensible a AL: 89,2s → mezcla 67,1s: no corrige (Rosner >10%)
PNP: Acorta con fosfolípidos

dRVVT: Paciente: 82,5s | Normal: 31,6s | Mezcla: 73,5s : no corrige
Confirmatorio: 35,6s | Razón: 2,40. Positiva

Se dosaron factores: FII 87,4% | FVII 112% | FV 82% | FX 86,4% | FVIII: 162,0%

Anti-β2GPI y aCL: positivos elevados.

Se interrogó sobre el uso de anticoagulantes, descartandolo. Se dosó antiXa: menor a 0.1 UI/ml.

Ante la sospecha de interferencia analítica, se repitió el TP con tromboplastina tisular, obteniéndose un resultado normal (100%).

Discusión

El AL interfiere principalmente en el aPTT, pudiendo prolongar el TP/RIN según el reactivo, en relación con la composición fosfolipídica de los mismos. Las tromboplastinas recombinantes son más sensibles a la interferencia del AL por su afinidad a los fosfolípidos del reactivo, afectando la formación del complejo protrombinasa. Al contrario, las de origen tisular presentan menor sensibilidad, reflejando mejor la actividad real de los factores vitamina K dependientes.

En este caso, la prolongación del TP sin corrección y su normalización con tromboplastina tisular confirmaron una interferencia analítica. Estos hallazgos coinciden con la literatura, que describe mayor susceptibilidad de los reactivos recombinantes al AL.

El AL puede prolongar falsamente el TP según el reactivo utilizado. El caso destaca la importancia de conocer la metodología empleada y sus limitaciones, para evitar interpretaciones erróneas que podrían conducir a ajustes inapropiados de la dosis de anticoagulante en pacientes en tratamiento con dicumarínicos.

Ante un RIN discordante, recomendamos confirmar con tromboplastina tisular y documentar el reactivo empleado.

8206

Utilidad del prueba de inhibición de la tromboplastina tisular mediante tromboplastina recombinante como herramienta complementaria en la detección del anticoagulante lúpico

Anticuerpos antifosfolípidos

Zerpa Velazquez A.[1], Maiocchi M.[2], Gomez R.[3], Cuello R.[3], Pagliaro M.[3]

[1] Residencia de Bioquímica Clínica, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina, [2] Residencia de Bioquímica Clínica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina, [3] Laboratorio de Hematología y Hemostasia, CEMIC, Buenos Aires, Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La detección del anticoagulante lúpico (AL) representa un desafío para los laboratorios de hemostasia. La incorporación de pruebas complementarias simples y reproducibles podría optimizar el proceso diagnóstico. Se planteó la hipótesis de que la prueba de Inhibición de la Tromboplastina Tisular (TTI), calculado a partir de determinaciones efectuadas con tromboplastina recombinante pura y diluida, podría constituir una herramienta útil para la detección de AL. El objetivo de este trabajo fue evaluar la utilidad del TTI como prueba complementaria para detectar AL y su concordancia con el ensayo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT).

METODOLOGÍA:
Se realizó un estudio observacional prospectivo en el Laboratorio de Hemostasia del CEMIC sobre 87 pacientes con solicitud de estudio de AL procesados entre diciembre 2025 y mayo 2026. Se excluyeron pacientes con interferencias analíticas o sin resultado concluyente. El TTI se determinó a partir del tiempo de protrombina obtenido con tromboplastina recombinante pura y con tromboplastina recombinante diluida 1:500 en solución de cloruro de calcio, y se calculó el índice. El TTI (positivo >1,3) se comparó con el dRVVT expresado como cociente normalizado Screen/Confirm (positivo >1,2). Se construyó una tabla de contingencia y se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y coeficiente Kappa. La asociación entre ambas metodologías se evaluó mediante prueba de Chi-cuadrado y test de Fisher.

RESULTADOS:
De los 87 pacientes incluidos, 8 (9,2%) presentaron AL positivo por dRVVT. El TTI identificó correctamente 7 de estos casos y presentó 3 resultados positivos en pacientes con dRVVT negativo. La sensibilidad fue del 87,5% y la especificidad del 96,2%. El valor predictivo positivo fue del 70,0% y el valor predictivo negativo del 98,7%. Se observó una asociación significativa entre el TTI y el método de referencia (Chi-cuadrado $p<0,001$; Fisher $p<0,001$). El coeficiente Kappa mostró concordancia sustancial entre ambas metodologías ($\kappa=0,75$).

CONCLUSIONES:
El TTI mostró elevada especificidad y alto valor predictivo negativo para la detección de anticoagulante lúpico. La concordancia observada con el método de referencia fue sustancial. La identificación de tres pacientes con TTI positivo y dRVVT negativo, todos con antecedentes trombóticos, sugiere que esta determinación podría aportar información complementaria en situaciones seleccionadas. Se requieren estudios con un mayor número de muestras positivas para confirmar estos hallazgos y establecer con precisión su rendimiento diagnóstico.

8248

Resultados preliminares del análisis de variantes genéticas del complemento en el síndrome antifosfolípido

Anticuerpos antifosfolípidos

Trinidad J.[1], Dos Santos C.[1], Castera S.[2], Ledesma M.[3], Ingratti M.[2], Alberto M.[2], Blanco A.[2], Sánchez Luceros A.[4]

[1] Hemostasia y Trombosis, IMEX-CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina, [2] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina, [3] Unidad de Bioinformática IMEX-CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina, [4] IIHEMA e IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS: El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno inmunotrombótico que involucraría la activación del complemento entre sus mecanismos fisiopatológicos. A pesar de su relevancia clínica, el rol preciso del complemento en la patogénesis del SAF aún no se ha dilucidado por completo. EL objetivo del trabajo fue identificar variantes genéticas del complemento en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aFL) y evaluar su eventual contribución en la susceptibilidad trombótica y/u obstétrica en SAF.

METODOLOGÍA: La inclusión de pacientes contempló los criterios de clasificación de SAF (Miyakis 2006) y SAF catastrófico (SAFC) probable (Asherson 2002). SAF se definió por la presencia de aFL (anticoagulante lúpico [LA], anticuerpos anticardiolipinas [aCL] y/o anti-β2-glicoproteína I) con eventos clínicos adversos (trombóticos y/u obstétricos). Por su parte, se definió SAFC probable: (i) compromiso de 2 órganos/sistemas/tejidos; (ii) aFL positivos y (iii) confirmación histopatológica de oclusión microvascular o un tercer evento adverso en la misma semana del debut. Se evaluaron componentes solubles del complemento como C3, C4, C5b-9, la funcionalidad de las vías clásica y alternativa del complemento y la presencia de aFL siguiendo las directrices de la ISTH-SSC. Se analizaron genes del complemento mediante secuenciación del exoma completo. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

RESULTADOS: La cohorte preliminar, de una población total de 130 pacientes incluidos, está constituida por 21 casos (P1-P21; 20 mujeres y 1 varón [P1]), agrupados según sus manifestaciones clínicas (Tabla 1). Dieciséis casos (76%) resultaron positivos para LA. P16 presentó positividad aislada para aCL y P19 doble positividad (LA y aCL). No se detectaron aFL en P7, P8 y P15. La distribución clínica incluyó dos pacientes con SAFC probable, 16 con SAF (trombótico y/u obstétrico) y tres con eventos obstétricos adversos (aFL negativos). El perfil del complemento (fuera del evento agudo) mostró resultados normales, excepto en P16 que evidenció alteraciones en las vías clásica y alternativa, y en P5, que presentó niveles aumentados de C3 y C5b-9 circulante. En 11 pacientes, se identificaron 13 variantes en heterocigosis en genes del complemento (Tabla 2): tres clasificadas como patogénicas/probablemente patogénicas y 10 de significado incierto.

CONCLUSIONES: Se identificaron variantes genéticas del complemento en el 52% de la cohorte, con mayor frecuencia en el subgrupo de SAF obstétrico (9/15). El 10% presentó alteraciones plasmáticas fuera del evento agudo. El tamaño limitado de la muestra subraya la necesidad de continuar con el relevamiento prospectivo de casos.

Tabla 1: características demográficas, clínicas y clasificación de los pacientes incluidos en el cribado genético. AER: abortos espontáneos recurrentes; CE: cesárea de emergencia; EG: edad gestacional; d: días; G: gestación; HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets; ↓Hb: anemia; MAT: microangiopatía trombótica; MF: muerte fetal; MI: miembro inferior; MS: miembro superior; Mneo: muerte neonatal; PF: pérdida fetal; ↓Plqt: plaquetopenia; ProtU: proteinuria; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; RNPT: recién nacido pretérmino; RNVS: recién nacido vivo y sano; sem: semanas

PACIENTE	EDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DURANTE EL EPISODIO AGUDO
SAFC PROBABLE		
P2	48	Inicia con dolor abdominal y diarrea. 3ºd: diarrea sanguinolenta. 7°d: afectación miocárdica. 11°d: edema pulmonar. 14°d: ProtU y convulsiones. MAT.
P3	24	Injuria renal (compatible con MAT) y compromiso neurológico (cefalea y síndrome vertiginoso), con confirmación de evento isquémico cerebeloso. 3º sem: trombosis arterial de MI con amputación.
SAF TROMBÓTICO		
P1	23	MAT. Trombosis arterial aguda con isquemia y amputación de MI.
SAF TROMBÓTICO y OBSTÉTRICO		
P9	40	**CE** (sem 32) por preeclampsia. RNPT. Peso: 1480 gr. Evento trombótico independiente de G: trombosis arterial en MI.
P21	40	**CE** (EG: sin datos) por preeclampsia. Eventos trombóticos independientes de G. 1° evento: trombosis arterial en MS. 2° evento: infarto agudo de miocardio.
SAF OBSTÉTRICO		
Pérdidas tempranas		
P18	33	AER. **1ºG**: **PF** (sem 12). **2ºG y 3ºG**: **PF** (sem 5).
Muertes fetales intrauterinas		
P16	25	**1ºG**: **MF** (sem 16). **2ºG**: **PF** (< sem 12)
P17	34	**2ºG**: **MF** (sem 16). Infartos placentarios múltiples **3ºG**: **PF** (sem 12). Infartos placentarios múltiples.
P19	18	AER. **1ºG**: **PF** (sem 8). **2ºG**: **PF** (<sem 12). **3ºG**: **MF** (sem 26). **4ºG**: **MF** (sem 16).
P20	21	**1ºG**: **CE** (sem 36) por sufrimiento fetal. RCUI. Peso: 2000 gr. **Mneo** (7 d). **2ºG**: **CE** (sem 36) por **MF**.
Preeclampsia severa / eclampsia		
P10	29	**1ºG**: **CE** (sem 36) por preeclampsia. RNPT. Peso: 2000 gr. **2º G**: **CE** (sem 29) por eclampsia. RNPT. RCIU. Peso: 367 gr. **Mneo** (2 d). **3ºG**: Rotura uterina (sem 22). ¿Hb severa y shock hipovolémico. RNPT. Peso: 500 gr. **Mneo** (3 d).
P11	20	Convulsiones. **CE** (sem 32) por eclampsia. RNPT. Peso: 1820 gr. **Mneo** (2 d).
P12	23	**CE** (sem 27) por preeclampsia severa y **MF**. RCIU. Feto de 480 gr y 29 cm.
P13	32	ProtU. **CE** (sem 32) Preeclampsia severa. RNPT. RCIU. Peso: 1500 gr.
P14	39	ProtU. **CE** (sem 25) por preeclampsia severa. RNPT. RCIU. Peso: 750 gr. Hidrocefalia.
Síndrome HELLP		
P4	29	HELLP (sem 25). **MF** (sem 27).
P5	27	**CE** (sem 28) por HELLP. RNPT. RCIU. Peso: 830 gr. Fallece 4 meses después.
P6	32	Hematomas espontáneos y tromboflebitis superficial en MS. HELLP. **CE** (sem 36). RNVS.
EVENTOS OBSTÉTRICOS ADVERSOS (aFL negativos)		
Preeclampsia severa / eclampsia		
P15	35	¡Plqt. Preeclampsia severa (sem 25). **CE** (sem 29). RNPT. RCIU.Peso: 803 gr. Arterias uterinas alteradas.
Síndrome HELLP		
P7	29	**2ºG**: **PF** (sem 9). 3ºG: ProtU. Preeclampsia que evoluciona a HELLP. **CE** (sem 33). RNVS. Hemorragia vaginal, shock hipovolémico, insuficiencia renal y deterioro visual. Histerectomía subtotal.
P8	36	Preeclampsia con progresión a HELLP. **CE** (sem 33) por desprendimiento de placenta y **MF**.

Tabla 2: Alteraciones genéticas identificadas en 11/21 casos estudiados. Para la clasificación de variantes, se utilizaron algoritmos predictivos mediante las plataformas bioinformáticas VarSome (Kopanos C et al., Bioinformatics, 2019; 35 (11):1978–80) y Franklin (https://franklin.genoox.com - Franklin by Genoox), siguiendo las directrices de American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). MAF: minor allele frequency; VUS: variant of uncertain significance.

PACIENTE	VARIANTES GENÉTICAS	REGIÓN GENÓMICA	MAF (%)	PATOGENICIDAD
SAF TROMBÓTICO				
P1	*MASP2* (NM_006610.4): c.395C>T, p.Ala132Val	Exón 3	0,09	VUS
SAF OBSTÉTRICO				
Pérdidas tempranas				
P18	*CFHR2* (NM_005666.4): c.431-3dupT	Intrón 3	0,09	VUS
Muertes fetales intrauterinas				
P16	*CFI* (NM_000204.5): c.1750T>C, p.Ter584GlnextTer24	Exón 13	0,0008	VUS
	CFB (NM_001710.6): c.2146G>A, p.Val716Ile	Exón 18	0,002	VUS
P17	*CFHR5* (NM_030787.4): c.432A>T, p.Lys144Asn	Exón 4	0,07	VUS
Preeclampsia severa / eclampsia				
P10	*CD46* (NM_172351.3):c.658G>A, p.Ala220Thr	Exón 5	0,0004	VUS
P11	*FCN2* (NM_004108.3): c.499G>A, p.Gly167Ser	Exón 6	0,009	VUS
P14	*CFHR4* (NM_001201550.3): c.301delT, p.Ser101LeufsTer9	Exón 3	0	VUS
Síndrome HELLP				
P4	*C3* (NM_000064.4): c.*22C>G	3´UTR	0,02	VUS
P5	*CFHR5* (NM_030787.4): c.485_486dup, p.Glu163LysfsTer10	Exón 4	0,5	Patogénica
	CFHR5 (NM_030787.4): c.622T>C,p.Cys208Arg	Exón 5	0,2	Patogénica
P6	*C3* (NM_000064.4): c.*22C>G	3´UTR	0,02	VUS
EVENTOS OBSTÉTRICOS ADVERSOS (aFL negativos)				
Preeclampsia severa / eclampsia				
P15	*C3* (NM_000064.4): c.3106A>G, p.Lys1036Glu	Exón 24	0,0001	Probablemente patogénica
	FCN3 (NM_003665.4): c.232+1G>A	Exón 3	0,2	VUS

8250

Desempeño diagnóstico del cociente directo Lupus Screen/Lupus Confirm para la detección del anticoagulante lúpico: Comparación con la Razón Normalizada.

Richard M.[1], Sanchez M.[2], Gonzalez L.[2], Von Borowski L.[2]

[1] *Hospital San Martín Paraná-Entre Rios,*
[2] *Hospital San Martin*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

Introduccion: El anticoagulante lúpico (AL) constituye uno de los criterios de laboratorio para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido. Las guías internacionales recomiendan interpretar las pruebas mediante la Razón Normalizada (RZ Nor). Sin embargo, su implementación rutinaria exige preparar un pool de plasma normal (PPN), lo que incrementa costos y complejidad operativa.

Objetivo: Evaluar el desempeño diagnóstico del cociente directo LS/LC en comparación con la Razón Normalizada para la detección del anticoagulante lúpico.

METODOLOGÍA:

Estudio prospectivo de comparación de métodos en 71 muestras consecutivas de pacientes adultos evaluados para AL. Se determinaron simultáneamente la RZ NOR (positividad ≥1,20) y el cociente directo LS/LC en un equipo automatizado DT100 utilizando reactivos homólogos (Lupus Screen y Lupus Confirm, Stago). El punto de corte óptimo de LS/LC se estableció mediante curva ROC e Índice de Youden. La comparacion entre metodos se evaluo mediante Regresión de Deming, Bland-Altman y el el coeficiente Kappa (k) de Cohen. Se estableció un nivel de significación estadistica de $\alpha = 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con MedCalc Statistical Software.

RESULTADOS:

El método de referencia clasificó 21 muestras (29,6%) como positivas y 50 (70,4%) como negativas. El análisis ROC mostró un Área Bajo la Curva (AUC) de 0,984 (IC 95%: 0,961–1,000). El punto corte óptimo para LS/LC fue ≥ 1,27, alcanzando una sensibilidad del 95,2% (IC 95%: 76,2%–99,9%) y especificidad del 92,0% (IC 95%: 80,8%–97,8%), con 4 falsos positivos y 1 falso negativo. La Regresión de Deming mostró elevada concordancia (LS/LC = 1,098 × RZ NOR – 0,0428).Bland-Altman evidenció un sesgo medio de +0,07 (Límites de Concordancia: -0,039 a +0,177). La concordancia categóricca fue kappa de 0,843 ($p < 0,001$). (Tabla1; Fig1)

CONCLUSIONES:

El desempeño diagnóstico de LS/LC mostró un comportamiento muy similar al de RZ NOR en esta muestra. La concordancia fue buena, el sesgo fue pequeño y la capacidad discriminativa fue muy buena. Estos hallazgos sugieren que LS/LC podrían constituir una alternativa válida para reproducir el comportamiento de RZ NOR. Esta equivalencia analítica se logró tras el ajuste del punto de corte óptimo para la relación directa en ≥ 1,27. No obstante, estos resultados deberán confirmarse mediante estudios multicéntricos y validación externa

Tabla de contingencia bidimensional y desempeño analitico. Figura 1 analisis estadistico

Tabla 1

Una tabla con todos los resultados numéricos importantes:

Parámetro	Resultado
n	71
Punto de corte RZNOR	≥1,20
Punto de corte LS/LC	≥1,27
AUC (IC95%)	0,984 (0,961–1,000)
Sensibilidad	95,2%
Especificidad	92,0%
Falsos positivos	4
Falsos negativos	1
Pendiente Deming	1,098
Intercepto	−0,0428
Sesgo Bland–Altman	+0,07
Kappa	0,843

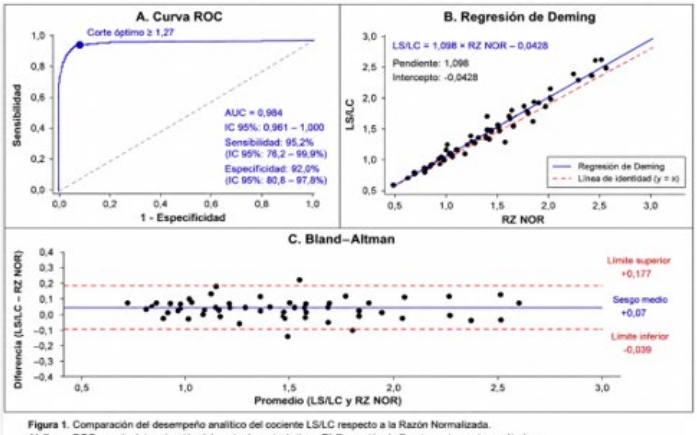


Figura 1. Comparación del desempeño analítico del cociente LS/LC respecto a la Razón Normalizada.
A) Curva **ROC** para la determinación del punto de corte óptimo. **B)** Regresión de Deming entre ambos métodos.
C) Gráfico de Bland–Altman mostrando el sesgo medio y los límites de concordancia del 95%.

8057

Síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS) y gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS) IGG: a propósito de un caso.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Alberto M.[1], Castera S.[1], Woods A.[1], Fochesato M.[1], Ingratti M.[1], Blanco A.[1], Sánchez Luceros A.[2]

[1] *Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.,*
[2] *IIHEMA e IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO: Introducción: el AVWS mediado por autoanticuerpos se asocia a aumento de la depuración del VWF, sin embargo, en pacientes con una clara sospecha de AVWS, rara vez se identifican anticuerpos anti-VWF. Las pruebas de respuesta a DDAVP y concentrado de VWF pueden colaborar con el diagnóstico.
Caso: mujer, 44 años, ISTH-BAT 5 (Valor de Referencia (VR) <6), score menstrual:261 (VR<185), derivada por sangrados mucocutáneos y ginecológicos recientes y requerimiento transfusional post-cirugía. Laboratorio (Imagen1a y 1b): alteración de tiempo de sangría (TS), TTPA, FVIII, VWF:Ag, VWF:RCo y VWF:CBIII (corrigen con plasma normal); disminución de la agregación con ristocetina 1,2 mg/mL (corrige, sin efecto inhibitorio). Estudios complementarios: relación VWF:pp/VWF:Ag aumentada (11,4 VR:0,92-2,14), VWF intraplaquetario normal (0,28; VR:0,10-0,40 UI/109 plaquetas) y ausencia de variantes patogénicas en los exones 25-28 del VWF (Sanger). La paciente presentó mejoría parcial de los síntomas con la inserción de Mirena®, no obstante se planteó la posibilidad de realizar histerectomía. La evaluación de respuesta a DDAVP fracasó y la infusión de concentrados de FVIII/VWF decayó a los 120 minutos (Imagen2a); con relaciones VWF:Ag/VWF:RCo y VWF:Ag/VWF:CBIII <0,7. Finalmente, se detectó una MGUS-IgG kappa (0,2 g/dL, inmunofijación). Como las pruebas de ELISA para anti-VWF fueron negativas, se realizó un ensayo para evaluar la interacción IgG-VWF fibrilar. Se purificó IgG (cromatografía proteína G-Sepharose) de la paciente (IgG-P) y de un pool normal (IgG-N). Estas fracciones se enfrentaron a plaquetas lavadas normales (PL) en presencia de ristocetina, VWF y fibrinógeno (FI), para determinar la unión de VWF, IgG y FI a plaquetas, por citometría de flujo (Imagen2b). En la Imagen2c, se observa que las PL unen más VWF, IgG y FI en presencia de IgG-P versus IgG-N.
Discusión: presentamos un caso de AVWS asociado a MGUS-IgG. Si bien el fenotipo de laboratorio fue similar a VWD-1C no se identificaron variantes patogénicas. Las pruebas de respuesta a DDAVP y concentrado de FVIII/VWF sugirieron un rol patológico de la MGUS-IgG sobre el VWF, propio y exógeno, con aumento de depuración y posible proteólisis. En el ensayo con PL, ristocetina e IgG; la IgG-P presentó una mayor unión de VWF, IgG y FI vs IgG-N; esto podría ser propiciado por formación de inmunocomplejos IgG-P/VWF fibrilar. Actualmente la paciente se encuentra en plan de tratamiento con infusiones de inmunoglobulina G endovenosa, testeando el pico y la duración de la respuesta. El AVWS suele estar sub-diagnosticado, la sospecha y detección permiten seleccionar el tratamiento adecuado, previniendo las complicaciones severas.

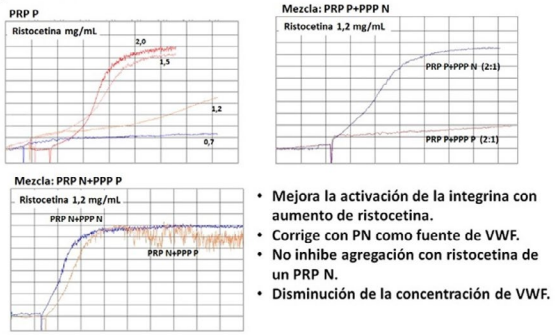
Imagen Nº 1

Imagen 1a

Prueba	Resultado	VR	Unidades
R. Plaquetas	166	150-450	x10⁹/L
TS (Ivy)	>9,0	1,0-4,5	min
TP	103	70-120	%
TTPA (*)	72	37-48	seg
Mezcla PN-TTPA ICA	8	<10	índice
Mezcla PN-TTPA 1h 37 °C ICA	5	PNcontrol 7	índice
FVIII (*)	6	50-150	%
FIX	80	50-150	%
VWF:Ag (*)	5	50-150	%
VWF: RCo (*)	<10	50-150	%
VWF:CBIII (*)	2	60-160	%

(*) corrige

Imagen 1b



- Mejora la activación de la integrina con aumento de ristocetina.
- Corrige con PN como fuente de VWF.
- No inhibe agregación con ristocetina de un PRP N.
- Disminución de la concentración de VWF.

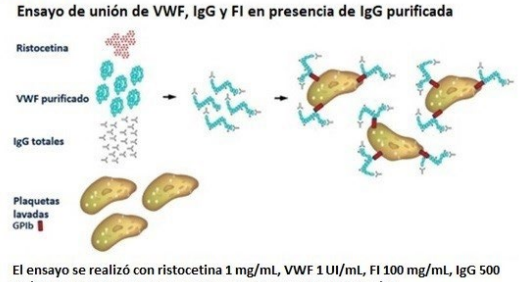
Imagen Nº 2

Imagen 2a



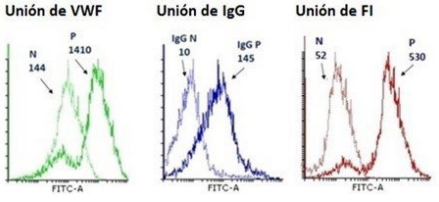
Aumento de la depuración del VWF propio y no propio.

Imagen 2b



El ensayo se realizó con ristocetina 1 mg/mL, VWF 1 UI/mL, FI 100 mg/mL, IgG 500 ug/mL en presencia de una suspensión de 300.000 plaquetas/uL

Imagen 2c



8151

Hemofilia adquirida y sindrome de Sjögren: reporte de un caso.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Guillén P.[1], López C.[1], Amarilla M.[1], Gaona A.[2], Villalba N.[1], Maidana L.[1], Fernández N.[1]

[1] Servicio Laboratorio de Hematología. HC, Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay,
[2] Departamento de Hematología. Hospital Central, Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay.

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: Para enriquecer el conocimiento sobre situaciones en las cuales puede presentarse un caso de hemofilia A adquirida (HAA), trastorno hemorrágico infrecuente causado por autoanticuerpos contra el factor VIII(FVIII) que puede generar sangrados potencialmente mortales en pacientes sin antecedentes de coagulopatía, presentamos un caso clínico donde la HAA se presenta secundaria a una enfermedad autoinmune crónica que afecta las glándulas exocrinas (salivales y lagrimales)y con manifestaciones extraglandulares, el síndrome de Sjögren (SS), afectando principalmente a mujeres (en una proporción 9:1), lo cual constituye un contexto clínico relevante para la aparición de HAA.

Presentación del caso: Paciente de sexo femenino de 47 años de edad, con antecedentes de artrosis, osteoporosis y SS(ANA Positivo,dilución 1/1280 patrón granular grueso, anti-Ro 566 CU, anti-La 1374 CU, anti DNA negativo), derivada a hematología por anemia, leucopenia y hematomas en miembro superior e inferior. En enero de 2026, presentó: Tiempo de Protrombina(TP):85%, Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA):59seg., Fibrinógeno(Fno):291mg.%, Dímero-D(DD): 564ng/ml, Plaquetas: 220.000/mm3, Hemoglobina(Hb): 10,6g%, Hematocrito(Hto):31,6%, Glóbulos Blancos(GB):3.950/mm3. En hemostasia el 5/02/26 se obtuvo un TTPA prolongado como única alteración en el coagulograma. Ante estos hallazgos se realiza prueba de mezclas que mostró corrección inicial(índice de Rosner(IR):8%), dosaje de factores de la coagulación(VII, VIII, IX y XI) así como Antígeno(-vWF:Ag), Actividad de von Willebrand(vW:Act) e inhibidor lúpico, de los cuáles todos se encontraban dentro del rango de referencia a excepción del FVIII, que dio un valor de 1%. Se realizó prueba de mezclas incubando 2 horas a 37°C donde se obtuvo un IR:67,9%, compatible con inhibidor dependiente del tiempo y la temperatura. Se continuó con la búsqueda de inhibidor anti FVIII que arrojó un resultado de 6,5 UB/ml. Se diagnosticó HAA e inició un tratamiento ambulatorio con prednisona 50mg/día. A los 34 días, presentó mejoría clínica, reduciéndose la dosis 25 mg/día. Los controles laboratoriales de abril: FVIII:44% e Inhibidor antiFVIII 1,6 UB/ml y mayo: FVIII: 33% e Inhibidor antiFVIII:0,5 UB/ml; acompañaron su mejoría clínica.

Discusión: La HAA debe sospecharse ante sangrado repentino y un TTPA prolongado de forma aislada, especialmente en pacientes con enfermedades autoinmunes. La combinación de prueba de mezclas, dosaje de factores y cuantificación de inhibidores es clave para el diagnóstico. Este caso resalta el valor del enfoque interdisciplinario y de la experticia del laboratorio en la identificación precoz y el monitoreo terapéutico, factores determinantes para reducir la morbimortalidad en estos pacientes.

Tabla I. Pruebas globales

	Fecha	
	29/1/2026	5/2/2026
TP (%) VR:70-120	85	79
TTPA (seg) VR:25-36	59	97
Fno (mg.dl) VR:150-400	291	351
TT (seg) VR:11-18	-	14
DD (ng/ml) VR:<500	564	1388
Plaquetas (/mm3) VR:150.000-400.000	220000	256000
Hb (g/dl) VR:12-16	10.6	10.1
Hto (%) VR:37-47	32	30

VR: Valor de Referencia

Tabla II. Resultados del Laboratorio de Hemostasia

	Fecha		
	5/2/2026	9/4/2026	12/5/2026
TTPA (seg)	97	37	39
TTPA PPN(seg)	28	-	-
Mezcla inmediata(%)	**IR: 8	-	-
Mezcla Incubada 2h 37°C	**IR: 68	-	-
FVII (%) VR:50-129%	80	-	-
FVIII(%) VR:50-150%	1	44	33
FIX (%) VR:50-150%	90	-	-
FXI (%) VR:50-150%	86	-	-
DRVVT/SCT	Negativo	-	-
vWF:Ag (%)	91	-	-
vW:Act (%)	91	-	-
Inhibidor anti FVIII (UB/ml)	6.5	1.6	0.5

**IR: Índice de Rosner: VR<11% corrige con el agregado de plasma normal.

8254

Inhibidor de FXIII + probable LAHS: reporte de un caso.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

TICONA R.[1], BUSTINZA A.[1]

[1] *Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: Las enfermedades autoinmunes sistémicas como lupus eritematoso sistémico (LES) pueden presentarse con hemorragias debido a autoanticuerpos contra factores de coagulación[1]. En la deficiencia adquirida de FXIII se desarrollan inhibidores, o una disminución en la síntesis/aumento del consumo de este factor, afectando la estabilidad del coágulo[2,3]. LAHS (síndrome anticoagulante lúpico más hipoprotrombinemia) se caracteriza por anticoagulante lúpico (AL) más deficiencia adquirida de FII, por anticuerpos no neutralizantes que llevan a una depuración más rápida del complejo antígeno-anticuerpo y causa tendencia a sangrados. Encontramos TP que corrige ya que son anticuerpos no neutralizantes y TTPa que no corrige por presencia del AL[4,5]. No existen cifras de incidencia, porque son condiciones muy infrecuentes e infradiagnosticadas.

Caso clínico: Mujer, 16 años, con sangrado menstrual abundante y persistente 2 semanas. Ingresa por anemia sintomática, Hb 3g/dL, requiriendo transfusión de hematíes. Fórmula leucocitaria y plaquetas normales; TP y TTPa prolongados. Se manejó con plasma fresco congelado, ácido tranexámico y complejo protrombínico, con respuestas parciales. Se dosó factores, sin embargo, la institución no cuenta con dosaje de FII. En la evolución presenta leucopenia, linfopenia, hematuria y proteinuria, con diagnóstico final de LES, logrando resolver cuadro con el uso de inmunosupresores. Al alta es seguida por Reumatología, presentando mejoría clínica y laboratorial, sin sangrados y con perfil de coagulación normal.

Material y métodos: Muestras procesadas inmediatamente o fraccionadas en alícuotas y congeladas a –20°C. Reactivos y equipo (BCS XP) Siemens: TP(Thromborel S); TTPa(Pathromtin SL); TT(BC Thrombin reagent); Fibrinógeno(Multifibren U); Pruebas de corrección(TP, TTPA) con agregado de plasma normal (1:1). Determinación de factores método en una etapa (V, VII, X, VIII, IX, XI, XII); FVWAg y FVWAc-VWF:GPIbM; FXIII(Solubilidad Ca-Urea 5M) directo y con diluciones usando PPN; LAC(dRVVT screen/confirm.

Resultados: TP(corrige) y TTPa(no corrige), AL fuertemente(+). No hubo paralelismo para factores(V,VII,X,-VIII,IX,XI y XII) por presencia de AL, no se cuenta con reactivo para FII. Se estudió FXIII(Tabla 1 y 2).

Discusión: El diagnóstico más compatible es LAHS asociado a LES, sin embargo, al no tener reactivo para FII, solo podemos hacer un postulado teórico. El déficit adquirido de FXIII presenta perfil de coagulación normal, pero al asociarse a AL y probable hipoprotrombinemia tenemos ambos tiempos prolongados. Y pese a que por encima de 5U/dL la clínica hemorrágica es ocasional, se ha reportado sangrado anormal postraumático con niveles de hasta 30%-60%[2].

Por lo que, consideramos que ambos hallazgos contribuyeron a la presentación y difícil manejo de los sangrados.

Imagen Nº 1. Resultados en Laboratorio de Hemostasia Especial

PRUEBAS DEL LABORATORIO DE HEMOSTASIA	
TP	38.8 U/dl; N:112.0; P+N:76.1 - C
TTPa	61.8 seg; N:30.8; P+N:43.0 - NC
TT	18.95 seg
FIB	478.31 mg/dl
Russell screen	170.0 seg
Russell confirm	42.0 seg
Razón(P+N)	4.02 (0.8-1.27)
TP prolongado con prueba de mezcla CORRIGE, y TTPa mezcla NO CORRIGE, AL fuertemente positivo	
Dosaje de factores, no paralelismo: RESULTADO FINAL	
FII	NO HAY REACTIVO
FV	69.8 U/dl
FVII	108.7 U/dl
FX	137.6 U/dl
FVIII	148.3 U/dl
FIX	96.8 U/dl
FXI	83.8 U/dl
FXII	127.6 U/dl
FVWAg	107.2 U/dl
FVW Ac - VWF: GPIbM	149.0 U/dl
En la curva de dilución para los factores (V,VII,X,VIII,IX,XI y XII) no hubo paralelismo por presencia del inhibidor lúpico	
Dosaje de factores normales, no se cuenta con reactivo para factor II.	
Estudio Factor XIII	
FXIII / Ca-Urea 5M Paciente directo	SOLUBLE
FXIII / Ca-Urea 5M Paciente 1/2 con PPN	SOLUBLE
FXIII / Ca-Urea 5M Paciente 1/4 con PPN	INSOLUBLE

Imagen Nº 2. Estudio de perfil básico previo al estudio y posterior al evento

PERFIL BÁSICO PREVIO AL ESTUDIO				
	TP	TTPa	TT	FIB
1	21.6 U/dl	> 120.0 seg	15.5 seg	508.9 mg/dl
2	22.5 U/dl	> 120.0 seg	15.1 seg	590.1 mg/dl
3	34.1 U/dl	89.4 seg	14.8 seg	832.3 mg/dl
PERFIL BÁSICO POSTERIOR AL EVENTO				
	TP	TTPa	TT	FIB
1	97.0 U/dl	39.3 seg	17.0 mg/dl	399.0 mg/dl

8302

Hemofilia a adquirida: reporte de un caso clínico.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Lares L.[(1)], Barberis M.[(1)], Bassi N.[(1)], Tabares M.[(1)], Gatto C.[(1)]

[(1)] *Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: La Hemofilia A adquirida es una patología autoinmune poco frecuente, con una incidencia ≤ 1,5 casos/millón/año, producida por la aparición de autoanticuerpos anti-factor VIII (FVIII) en individuos sin coagulopatía previa. Se asocia a complicaciones hemorrágicas severas, con una mortalidad de hasta 30%. La mitad de los casos son idiopáticos, el resto están asociados a neoplasias, enfermedades autoinmunes, embarazo/postparto y ciertos fármacos. Su diagnóstico requiere un enfoque interdisciplinario. Se reporta un caso a fin de difundir esta entidad.

Caso clínico: Paciente femenina de 55 años, que acude al Servicio de Urgencias por hematomas espontáneos extensos en los cuatro miembros de 15 días de evolución, precedidos por dorsalgia y mialgias; sin evidencia de sangrado gingival, ginecológico o digestivo. No presenta antecedentes personales ni familiares de sangrado espontáneo o ante desafíos (una cesárea, un parto y un aborto). No refiere medicación habitual, sólo analgésicos (ibuprofeno; diclofenac) indicados por los dolores y diagnóstico reciente de hipotiroidismo sin tratamiento.
El hemograma mostró un recuento de Plaquetas normal (340*103/mm3) y anemia moderada (Hemoglobina 10.9 g/dL) que se agravó dentro de las 48 horas (Hemoglobina 7.1 g/dL). La hemostasia (coagulometría óptica ACL-TOP 300 Werfen) presentó un Tiempo de Protrombina (TP) normal y un Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT) prolongado que discretamente no corrigió con plasma normal. Ante un Tiempo de Trombina (TT) y Fibrinógeno normales, se descartó Inhibidor Lúpico por dos técnicas. Dada la clínica hemorrágica se realizó dosaje de FVIII con actividad < 1%, junto con factores IX y XI normales. Para evidenciar Inhibidor específico anti-FVIII se verificó su efecto tiempo y temperatura dependiente mediante mezclas de APTT y se tituló por método Bethesda (ver Tabla).
Tras el diagnóstico se inició terapia con factor VII activado recombinante en única dosis, Metilprednisolona, Rituximab y Meprednisona con mejoría clínica y bioquímica progresiva durante el tratamiento; sin recurrencias en 5 meses de seguimiento. No se encontraron condiciones o patologías subyacentes asociadas al desarrollo del Inhibidor.

Discusión: El conocimiento de esta rara coagulopatía y sus resultados, contribuye a su eventual sospecha.
Habiendo distintas terapéuticas para su manejo, el diagnóstico oportuno habilita un tratamiento precoz que puede incidir significativamente en la sobrevida del paciente. Siendo un diagnóstico de exclusión, se requieren múltiples estudios de laboratorio (incluidas pruebas básicas modificadas y otras de mediana complejidad), cuyo algoritmo de trabajo se apoya sobre una completa evaluación y anamnesis clínico-farmacológica; por lo que el diálogo interdisciplinario facilita y agiliza este proceso.

Tabla. Resultados de Hemostasia

Tabla. Resultados de Hemostasia

Determinación	Resultado	Valor de referencia	Resultados 70 días post-tratamiento
1°) TP	101%	70-120%	125%
APTT	**86 seg.**	25-36 seg.	26 seg.
2°) Corrección APTT Índice de Rosner	P+N: 45,2 seg. 14,8% (no corrige)	< 14%	
3°) TT	15 seg.	10-17 seg.	
Fibrinógeno	371 mg/dL	200-400 mg/dL	
4°) Inhibidor Lúpico *(Veneno de Víbora de Russel diluido)*	Ratio Screening/ Confirmatorio: 0,9	< 1,20	
Inhibidor Lúpico (*Silica Clotting Time*)	Ratio Screening/ Confirmatorio: 0,7	< 1,20	
5°) FVIII	**< 1%** Sin cambios por dilución	50-150%	85%
FIX	109%	65-150%	
FXI	70%	65-150%	
6°) Detección del inhibidor anti-FVIII APTT P+N (2 hs - 37°C)	Mezcla control inmediata: 51 seg. Mezcla incubada: 98 seg. **Prolongación: +47 seg**	Prolongación <8-10 seg. ó < 10%	
7°) Título inhibidor anti-FVIII	**23,5 UB/mL**	< 0,6 Unidades Bethesda (UB)/mL	0.5 UB/mL

8312

Deficiencia adquirida inmunomediada de factor XIII: una causa subdiagnosticada de sangrado grave

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Sanz L.[1], Antonio D.[2], Osycka V.[3], FALCON P.[2], Men P.[2], Pinca N.[2], Cañellas N.[4], Suarez G.[2], Cardarelli I.[2], Zarza R.[2], Gallinger M.[2]

[1] Hospital jose maria penna, [2] HOSPITAL JOSE MARIA PENNA, [3] Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, [4] Hospital Médico Policial Churruca Visca

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Originalidad: Presentamos un paciente con múltiples hematomas y sangrado posquirúrgico persistente. Se detectaron niveles bajos de factor XIII (FXIII) con presencia de un inhibidor específico de FXIII, confirmando deficiencia inmunomediada. El caso resalta la importancia de sospechar esta entidad en sangrados inexplicables con fibrinógeno y pruebas globales de la coagulación normales (tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT)).

Introducción: La deficiencia adquirida inmunomediada de FXIII es una coagulopatía rara, potencialmente mortal, caracterizada por sangrados espontáneos severos y la presencia de autoanticuerpos contra FXIII.

Presentación del caso: Varón de 50 años consultó por dolor abdominal, hematoma en muslo e induración glútea. Presentó anemia, TP descendido (59%), con aPTT y fibrinógeno normales. La tomografía evidenció un hematoma retroperitoneal que requirió cirugía, con resangrado posquirúrgico y requerimiento transfusional. Las pruebas globales de hemostasia, el factor von Willebrand y los factores de coagulación se procesaron en un coagulómetro STA Compact Max 3 (Stago). El estudio reveló factor VII (FVII) bajo, que corrigió parcialmente con vitamina K; el resto de los factores y el factor von Willebrand fueron normales. Ante el sangrado inexplicable y dosaje de factores de la coagulación normales, salvo el FVII cuyo valor no justificaba la clínica del paciente, se midió la actividad de FXIII por método cromogénico (Berichrom): menor al 5%, con antígeno 33% y ausencia de corrección en la mezcla con plasma normal (9%), confirmando un inhibidor. El FXIII se determinó de forma manual en laboratorio de referencia al diagnóstico y parte del seguimiento, y luego en analizador Sysmex CS-2500. Se diagnosticó deficiencia adquirida inmunomediada de FXIII. Tratamiento: metilprednisolona y plasma fresco congelado; por falta de respuesta, rituximab y luego ciclofosfamida, con corticoides en descenso. Evolucionó estable, sin nuevos sangrados mayores; la actividad de FXIII persiste <;10% (último control 8%), evidenciando un inhibidor refractario. El PET-TC descartó neoplasia.

Discusión: La persistencia de un sangrado significativo con pruebas convencionales de coagulación normales representó el principal desafío diagnóstico. Dado que la deficiencia de FXIII no altera el TP, el aPTT ni el fibrinógeno, se requieren estudios específicos para su identificación. El FVII bajo, de probable origen adquirido, tiene pobre correlación nivel- fenotipo y en este rango fue un marcador inespecífico, lo que subraya la necesidad de un estudio integral de la hemostasia. Este caso destaca la importancia de considerar esta entidad ante sangrados inexplicados, el papel del laboratorio especializado y el abordaje multidisciplinario para el diagnóstico oportuno.

Imagen Nº 1

A. Hemograma — evolución

Fecha	Leucocitos ×10³/L (4,5–10)	Hematíes ×10⁶/L (4–5)	Hb g/dl (13,5–17,5)	Hto % (40–52)	Neutróf. seg. % (45–65)	Plaquetas ×10³/L (150–400)
03/02/25	24,90	—	6,6	20	89,5	277
07/02/25	16,00	2,40	7,6	23	93,5	281
10/02/25	16,33	1,72	5,3	16	86,3	95
13/02/25	9,55	2,90	7,4	25	83,9	399
19/02/25	11,66	2,74	8,0	24	92,1	179
28/02/25	8,44	3,18	9,1	28	90,0	169
26/06/25	8,52	3,93	13,0	38	88,5	149
31/07/25	7,43	4,00	13,2	40	74,5	150
14/08/25	9,52	3,92	13,0	39	85,4	157
05/09/25	9,03	3,78	12,8	38	86,7	147
27/01/26	12,29	3,86	12,9	40	92,9	153
27/02/26	9,73	3,78	12,6	39	92,0	175
11/05/26	11,64	3,82	12,9	39	82,0	178

B. Hemostasia — evolución

Fecha	TP % (70–120)	aPTT seg (26–40)	Fibrinógeno mg/dl (200–400)	Dímero D mg/L (<0,55)	FVII % (70–120)	Otros factores / vWF (%)
03/02/25	59	25	—	—	—	—
07/02/25	60	29	408	—	41	FV 134
10/02/25	50	31	—	—	25	vWF Ag 139
11/02/25	51	30	—	—	25	—
13/02/25	77	42	550	2,42	58	FV 409; FVIII 450; FIX 77
17/02/25	61	33	—	—	35	FV 184; FVIII 149; FIX 104
19/02/25	74	30	503	—	—	—
27/02/25	59	28	—	—	—	FXIII → Tabla 1
20/05/25	72	31	—	—	—	FXIII → Tabla 1
26/06/25	72	30	—	—	—	FXIII → Tabla 1
31/07/25	78	29	—	—	—	—
14/08/25	72	30	—	—	—	—
05/09/25	73	30	388	—	40	FII 87; FV 120; FX 92
09/09/25 [a]	—	—	—	—	41	FXI 77; FXII 102; FXIII 29
27/01/26	75	30	—	—	—	—
27/02/26	79	30	390	—	—	—
11/05/26	80	28	290	—	51	FVIII 163; vWF Ag 150; CoR 114

FVII: factor VII: FVII: factor VIII: FV: factor V; FII: factor II; FIX: factor IX; FX: factor X; FXI: factor XI; EXII: factor XII: FXIII: factor XIII: VIVF Ag: antigeno de von Willebrand; CoR: cofactor de ristacetina: TP: tiempo de protrombina: aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activade la resaltada (27/02/25): sospecha diagnóstica y envío de FXIII. La evolución de FXIII (antigeno/actividad/inhibidor) se detalla en la Tabla 1. Valores de referencia (otros factores): FII, FV, FVII. FX 70-120%; FVIII. FIX, FXI, FXII, VWF Ag, CoR 50-150%. • Determinación derivada (Hospital T. Alvarez)

Imagen N°2

Evolución del Factor XIII, Factor VII y conducta terapéutica

Fecha	FXIII antígeno (VR 59–181%)	FXIII actividad (VR 70–140%)	FVII (VR 70–120%)	Conducta / tratamiento
02–03/2025	—	—	↓ (TP 59%)	Hematoma retroperitoneal; 2 cirugías; resangrado; vitamina K + plasma fresco congelado
28/03/2025 [a]	33%	<5% (mezcla 9%)	—	Confirma inhibidor → metilprednisolona 1 mg/kg/día
16–30/04/2025	—	—	—	Rituximab 700 mg/semana × 4 dosis
28/05/2025	—	—	—	Ciclofosfamida 1 g; meprednisona 20 mg/día
26/06/2025	43%	<5%	—	Alta; seguimiento ambulatorio
09/09/2025 [b]	29%	—	41%	—
04/03/2026 [c]	42%	—	—	TP 77%; PET-TC sin neoplasia
01/06/2026	37%	8%	64%	Continúa seguimiento; FXIII persistentemente bajo

FXIII: factor XIII; FVII: factor VII; TP: tiempo de protrombina; PET-TC: tomografía por emisión de positrones; VR: valor de referencia. Laboratorios de referencia: • Hospital de Pediatría Garrahan (actividad y mezcla con plasma normal); ® Hospital T. Álvarez; • Hospital de Niños R. Gutiérrez.

8314

Sospecha de hemofilia b adquirida en paciente joven con inhibidor lúpico: desafío diagnóstico y terapéutico

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Castoldi V.[(1)], Richard M.[(1)], Sanchez M.[(1)], Mariano R.[(1)], Gilli V.[(1)]

[(1)] *Hospital San Martín (HSM)*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

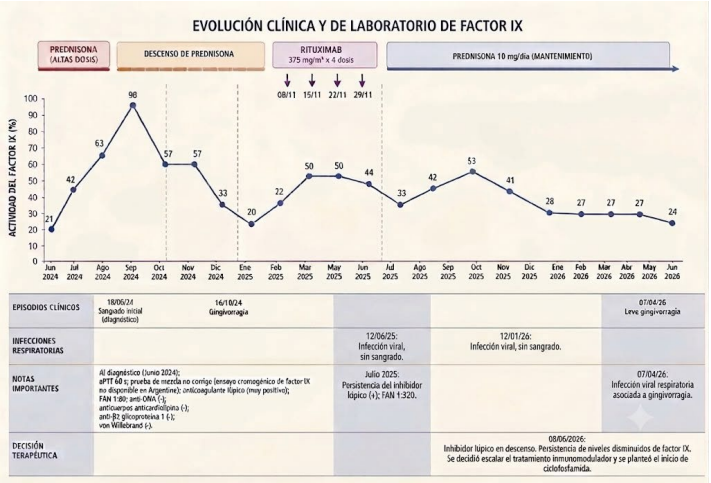
Originalidad: La hemofilia B adquirida es una entidad rara. Presentamos el caso de una paciente joven con manifestaciones hemorrágicas, actividad disminuida del factor IX e inhibidor lúpico positivo, cuya coexistencia dificultó la interpretación de los estudios de laboratorio y obligó a integrar la evolución clínica, los estudios de laboratorio y la respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Introducción: La hemofilia B adquirida es una enfermedad infrecuente. Su diagnóstico puede resultar complejo cuando coexiste un anticoagulante lúpico, debido a la interferencia que este genera sobre las pruebas funcionales de coagulación. En nuestro medio, la ausencia del ensayo cromogénico para factor IX es una limitación adicional para su confirmación.

Presentación del caso: Paciente de 32 años, sin antecedentes hemorrágicos, que consultó por proctorragia y hematuria. Presentó aPTT prolongado sin corrección en el estudio de mezcla, actividad del factor IX del 21%, inhibidor lúpico positivo y FAN positivo. Ante la sospecha de interferencia por anticoagulante lúpico, se realizó prueba de neutralización mediante exceso de fosfolípidos; sin embargo, la ausencia de la corrección esperada no permitió atribuir completamente la alteración del estudio al inhibidor lúpico. Si bien la determinación cromogénica del factor IX hubiera sido la metodología de elección en este contexto, dicho estudio no se encuentra disponible en nuestro país. Ante la sospecha de hemofilia B adquirida, basada en la clínica hemorrágica, el descenso persistente de la actividad del factor IX y los datos de laboratorio se inició tratamiento con prednisona en altas dosis, con respuesta inicial favorable y ascenso del factor IX al 98%. Durante el descenso de corticoides presentó recaídas hemorrágicas con gingivorragia y proctorragia, por lo que se indicó rituximab como tratamiento de 2da linea. La respuesta fue parcial y, durante el seguimiento, persistieron niveles disminuidos del factor IX, a pesar de la marcada reducción del inhibidor lúpico, por lo que actualmente se encuentra en evaluación el escalamiento del tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida.

Discusión: La coexistencia de anticoagulante lúpico y la sospecha de un inhibidor contra el factor IX representa un desafío diagnóstico, ya que ambos pueden prolongar el aPTT e interferir en la interpretación de los ensayos funcionales. En este caso, la persistencia de niveles disminuidos del factor IX y las manifestaciones hemorrágicas, aun cuando el inhibidor lúpico disminuyó significativamente, apoyaron la sospecha de un inhibidor específico, más que una interferencia analítica. Este caso marca la importancia de interpretar los resultados del laboratorio dentro contexto clínico, y la necesidad de individualizar las decisiones terapéuticas ante la escasa evidencia disponible.

Imagen Nº 1. Evolución clínica y de laboratorio de Factor IX



8338

Hemofilia adquirida simulando maltrato: reporte de caso

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Olmedo M.[1], González F.[2], Ortelli Tomada G.[1], Ramadan N.[1], Rossi B.[1], Sancassani P.[1], González N.[1]

[1] *Hospital Italiano Córdoba,*
[2] *Hospital Niños de la Santísima Trinidad*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: El maltrato en el adulto mayor requiere sospecha clínica para su detección y denuncia oportuna. Sin embargo, la hemofilia adquirida (HA) puede debutar con hematomas espontáneos en tejidos blandos imitando lesiones por trauma infligido, planteando un desafío en el diagnóstico diferencial. La HA se debe a autoanticuerpos contra el factor VIII (FVIII) con una incidencia de 1,5 casos/millón/año y mortalidad del 8 – 22%. Frecuentemente es idiopática, aunque se asocia con neoplasias y enfermedades autoinmunes. Estos anticuerpos producen prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcialmente activado (TTPa) que no corrige con agregado de plasma normal y disminución de los niveles de FVIII.

Caso Clínico: Paciente de sexo femenino de 89 años, acude a control post-colostomía de 3 meses de evolución. En el examen se objetivan múltiples hematomas extensos en miembros superiores, miembro inferior derecho y región cervical, en contexto desconocido y se deriva al servicio de clínica médica para valoración. Ante la ausencia de antecedentes de caídas, la localización cervical de las lesiones y la vulnerabilidad propia de la edad, se estableció sospecha de maltrato físico y se notificó a la unidad judicial. El laboratorio inicial reveló Hb: 4,9 g/dL, plaquetas: 350.000/uL, actividad de tiempo de tromboplastina (APP): 70% (VR: 70 – 110%), TTPa: 110seg (VR: 27,0 – 38,0seg), no corrección con agregado de plasma normal (1:1), potenciación post incubación 37°C/2h, anticoagulante lúpico negativo. Ante la presunción de HA, se determinó actividad de FVIII: 1,5% (método coagulométrico) y se tituló el inhibidor de FVIII: 59,6 UB confirmándose el diagnóstico con inhibidor de alto título de origen idiopático. Se inició erradicación con pulsos de metilprednisolona seguidos de corticoterapia oral, no se utilizaron agentes hemostáticos de bypass por sangrado limitado. Tras la confirmación del diagnóstico y la evaluación socioambiental por Trabajo Social, se desestimó la acción judicial. La paciente fue dada de alta a los 14 días y continuó con controles mensuales en otra institución.

Discusión: Ante la aparición de hematomas espontáneos inexplicables en la tercera edad, la sospecha de maltrato no debe excluir el estudio hematológico simultáneo. El patrón de TTPa aisladamente prolongado sin corrección con plasma normal obliga a descartar un inhibidor adquirido. La confirmación de HA explicó el cuadro clínico y permitió desestimar la denuncia judicial. El diagnóstico diferencial entre violencia y coagulopatía autoinmune es paralelo, retrasarlo puede comprometer tanto la protección del paciente como su supervivencia.

Imagen Nº 1. Hematoma en región cervical



Imagen Nº 2. Hematoma en miembro inferior derecho



8069

Impacto de la trombocitosis sobre la función del factor von Willebrand: análisis desde el laboratorio de hemostasia

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Donlo L.(1), Iglesias Varela M.(1), Moro J.(1), Quintero M.(1), Garcia Y.(1), Maggi L.(1), Monzon K.(1), Garcia Pais R.(1), Diaz N.(1), Trappani F.(1)

(1) Laboratorio Rossi

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La trombocitosis se ha asociado con alteraciones funcionales del factor von Willebrand (VWF), particularmente con disminución de su actividad biológica y pérdida de multímeros de alto peso molecular, configurando un síndrome de von Willebrand adquirido (SvWA). Diversos estudios sugieren que estos fenómenos podrían relacionarse no solo con el aumento del número de plaquetas, sino también con mecanismos de activación plaquetaria y proteólisis aumentada del VWF. El objetivo de este trabajo fue evaluar la relación entre el recuento plaquetario y los parámetros funcionales del VWF en pacientes con trombocitosis mediante herramientas de laboratorio de hemostasia.

METODOLOGÍA:
Se realizó un estudio observacional retrospectivo utilizando datos de laboratorio de pacientes con síndromes mieloproliferativos y trombocitosis correspondientes al período comprendido entre enero de 2025 y mayo de 2026 (n=10). Se analizaron el recuento plaquetario mediante Sysmex XN-9100, el antígeno del VWF (VWF:Ag) y la actividad funcional del VWF mediante VWF:GPIbR por inmunoturbidimetría (HemosIL®) en un analizador ACL TOP 550 (WERFEN®). Se calculó la relación VWF:GPIbR/VWF:Ag como indicador de funcionalidad relativa del VWF. Para evaluar la asociación entre variables se determinó el coeficiente de correlación de Spearman y se aplicó un modelo descriptivo de regresión lineal con transformación logarítmica de la variable dependiente.

RESULTADOS:
Se observó una correlación negativa significativa entre el recuento plaquetario y la relación funcional VWF:GPIbR/VWF:Ag (rho = -0,733; p = 0,0158). El modelo linealizado [ln(Y)= -0,8124X - 0,4363] mostró una tendencia al descenso exponencial del ratio funcional conforme aumentaba la masa plaquetaria, explicando el 37,24% de la variabilidad observada (R^2 = 0,3724). Si bien la regresión no alcanzó significación estadística global (p = 0,0610), probablemente debido al tamaño muestral, el 100% de los pacientes con recuentos plaquetarios >1000 × 10^9/L presentó relaciones VWF:GPIbR/VWF:Ag <0,5, compatibles con alteración funcional severa del VWF.

CONCLUSIONES:
La magnitud de la trombocitosis mostró asociación con el grado de alteración funcional del VWF, observándose un descenso del ratio VWF:GPIbR/VWF:Ag en pacientes con recuentos plaquetarios extremadamente elevados. Los resultados sugieren que valores superiores a 1000 × 10^9/L podrían asociarse con mayor riesgo de desarrollar SvWA severo. La evaluación sistemática del ratio funcional del VWF podría constituir una herramienta útil para identificar pacientes con potencial riesgo hemorrágico y contribuir al seguimiento de terapias citorreductoras.

8174

Prueba de paralelismo y su utilidad para diferenciar inhibidores de déficit de factores. A propósito de un caso.

Trombosis general

Corallo M. [1], Onofri V.[1], Yañez A.[1], Mainetti G.[1]

[1] *Hospital Juan A. Fernández*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: Ante el hallazgo de un APTT (tiempo de tromboplastina parcial activado) prolongado, se debe investigar si se trata de un déficit de factor o si hay presencia de inhibidores o de anticoagulantes. Se debe realizar una mezcla del plasma del paciente con pool de plasmas normales para comenzar el algoritmo de estudio. Si no se observa corrección, al realizar la determinación de los factores involucrados en la vía alterada, y observarse un valor disminuido, se recomienda realizar el estudio de paralelismo y comparar las unidades medidas de ambas curvas.

Cuando se trata de un inhibidor específico, la curva es paralela a la curva del calibrador, al igual que lo observado en un déficit de factor; no se observa aumento aparente de la actividad.

En los inhibidores de interferencia el efecto es eliminado por dilución y se observa aumento aparente de la actividad al diluir; curvas no paralelas.

Caso clínico: Paciente femenino de 60 años, consulta por epistaxis recurrente, sin antecedentes de trombosis ni antecedentes obstétricos relevantes.

Las muestras fueron procesadas en un ACL TOP 300, con reactivos de IL.

Resultados de laboratorio:

Tiempo de protrombina: 99%

APTT: 63 seg.

Indice de Rosner: 0.41

Fibrinógeno: 298 mg%

Factor von Willebrand Antígeno: 111%

Factor von Willebrand Actividad: 110%

FVIII: 48%

FVIII Paralelismo: >97%

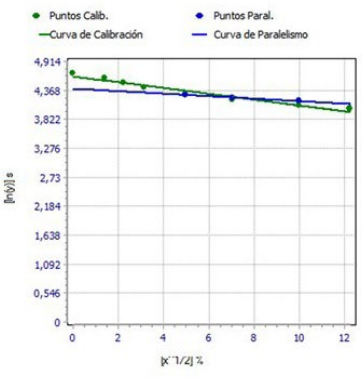
Estudio de anticoagulante lúpico (AL): resultados compatibles con la presencia de AL

Discusión: Frente al APTT prolongado y la mezcla con plasma normal que no corrige, se procede a realizar diluciones de la muestra en la determinación de FVIII, donde se observa el aumento de la concentración de dicho factor a medida que aumentan las diluciones, normalizando su valor. Esto sugiere la presencia de un inhibidor de interferencia, que se confirma en una segunda muestra.

Al observar las curvas de dilución y analizar los parámetros matemáticos, se observa que las curvas no son paralelas.

Conclusión: Se recomienda el uso de diluciones para aplicar curvas de paralelismo cuando se encuentren niveles bajos de un factor, y la no corrección de la prueba inicial en el coagulograma. Estas curvas nos permiten aumentar la calidad de los resultados e identificar la presencia de una interferencia en la medición, y estimar el verdadero valor del factor en cuestión. La información aportada puede cambiar un diagnóstico y mejorar las decisiones clínicas asociadas.

Imagen Nº 1. Curva de paralelismo de FVIII



		Paralelismo
RW	5255	R2 Paralelismo fuera de rango
RW	5260	%CV de CR y las diluciones 100% son superiores al máx. %CV permitido.

Concentración	Mean	Valor	Resultado Corregido
100,00 %	64,3 s	55,6 %	55,6
50,00 %	67,8 s	39,0 %	77,9
25,00 %	72,5 s	24,4 %	97,6

Completado Fecha y Hora:	17/04/2026 12:42:52		
Mean of 100%:	55,6 %	**Mean CR 100%:**	77,0 %
Pendiente Curva Paralelismo:	-2,361E-02	**%CV of CR 100%:**	27,314
Pendiente Curva Calibración:	-5,531E-02		
Corte Y del Paralelismo:	4,395E+00		
%CV of CR:	15,870		
r2 Paralelismo:	0,973		
Mean CR:	87,8 %		

8184

Rara combinación de déficits de factores v y x. A propósito de un caso.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Ferreyra F.[1], Zalazar C.[1], Garcia M.[1], Colimodio D.[1], Romano M.[1], Veron D.[1], Rosa C.[1]

[1] *Hospital Universitario Austral*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: Los desórdenes raros de la coagulación representan entre 3-5% de las coagulopatías congénitas. Se caracterizan por una elevada variabilidad fenotípica y pobre correlación entre los niveles de los factores y la expresión clínica hemorrágica. Los déficits de factor V (FV) y factor X (FX) son entidades poco frecuentes, con prevalencia de 1:1.000.000 y 1:500.000–1:1.000.000 respectivamente, siendo aún menos frecuente la deficiencia combinada. El déficit de FV presenta expresión hemorrágica heterogénea y de difícil predicción por su rol dual en los sistemas procoagulante y anticoagulante. En el déficit de FX existe correlación más fuerte entre el nivel de factor y la severidad hemorrágica.

Caso clínico: Paciente masculino, 13 años, sin antecedentes hemorrágicos, consultó por aparición reciente de púrpura equimótica en miembros superiores, inferiores y región dorsal. El laboratorio inicial: TP:33% (VR:70–120%), RIN:2,18, APTT:36s (VR:25–37s), Fibrinógeno:351mg/dL, Tiempo de Trombina y recuento de plaquetas normales. El TP corrigió con el agregado de plasma normal. Se solicitaron dosajes de factores: FV:34% (VR:62-125%) y FX:33% (VR:64-130%). El ROTEM mostró CT prolongado, formación del coágulo, firmeza y amplitud conservadas, con evidencia de hiperfibrinolisis: ML:17%. En el estudio familiar, el padre: TP:74%, RIN:1,21 y APTT:32s, FV:88% y FX:50%; la madre: TP:79%, RIN:1,15 y APTT:30s, FV:60% y FX:64% y antecedente de sangrado. Ante la persistencia del cuadro de deficiencia combinada se solicitó estudio genético del probando. El estudio de secuenciación de nueva generación (NGS) de 16 genes implicados en la cascada de coagulación identificó una variante en heterocigosis clasificada como probablemente patogénica en el gen F5, confirmándose la segregación materna. Además, se identificó una variante de significado incierto en el gen F10.

Discusión y conclusiones: La combinación de déficits observada es extremadamente infrecuente, con sólo dos casos publicados, en los que no se logró identificar una causa genética subyacente. En nuestro caso la coexistencia de ambas alteraciones genéticas generaría un desbalance en el equilibrio hemostático con efecto negativo sobre la generación de trombina y que sumado al hallazgo de la hiperfibrinolisis explicaría el cuadro hemorrágico. Este caso destaca la necesidad de una evaluación integral de la hemostasia incluyendo estudios globales de coagulación, garantizando el acceso a estudios moleculares y el asesoramiento genético correspondiente para el correcto diagnóstico de desórdenes raros de la coagulación.

8187

Estudio multicéntrico sobre deficiencia de factores poco frecuentes de la coagulación

Factores de coagulación

Arrieta M.[1], Martinez M.[2], Cruz M.[3], Dominguez M.[4], Fernandez A.[5], Gonzalez M.[6], Langton S.[5], Lauria M.[6], Morales F.[7], Richieri C.[4], Rios M.[8], Rossi E.[8], Sliba G.[7], Suarez V.[8], Williams M.[9]

[1] Sanatorio Mayo Cordoba- Agrupacion Cordobesa de Hemofilia, [2] Agrupacion Cordobesa de Hemofilia-Fundacion de Hemofilia Mar del Plata , [3] Fundacion de Hemofilia Salta, [4] Hospital Posadas, [5] Hospital Perrando, [6] Hospital de Niños SantisimaTrinidad, [7] Fundacion de Hemofilia de Mar del Plata, (8) Labotario de Salub Publica de Tucuman, [9] Agrupacion Cordobesa de Hemofilia

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Los desórdenes hemorrágicos raros (DHR) son deficiencias hereditarias de factores de coagulación como el fibrinógeno y los factores II, V, VII, V/VIII, X, XI y XIII. Representan aproximadamente entre el 3 % y el 5 % de todos los trastornos de la coagulación. Su presentación clínica es altamente variable, desde cuadros leves hasta formas graves, lo que dificulta tanto el diagnóstico oportuno como el tratamiento adecuado. El objetivo de este trabajo es conocer de los DHR en el país, con el fin de generar información epidemiológica nacional que contribuya al desarrollo de un registro multicéntrico y a mejorar el reconocimiento de estas patologías.

METODOLOGÍA:
Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico descriptivo, se recolectaron los siguientes datos: Fecha de nacimiento, Edad al diagnóstico, Sexo, Antecedentes familiares, Síntomas o sitio de sangrado que motivó el diagnóstico, Deficiencia de factor (especificar), Porcentaje de actividad del factor, Tratamiento recibido, Cirugía (sí/no) y tratamiento perioperatorio, Episodios de sangrado posteriores al diagnóstico.

RESULTADOS:
Siete centros del país respondieron la encuesta, con numero de 110 pacientes. La edad promedio al diagnóstico fue de 23,6 ± 13,6 años, con amplia dispersión. La deficiencia de Factor VII fue la más frecuente (59 %). Los déficits de Factores V, XI, XIII y X se observaron en proporciones menores (7–9 %). Las deficiencias de fibrinógeno y Factor XII fueron poco frecuentes. Estos resultados reflejan una diversidad etiológica dentro de los DHR observados

CONCLUSIONES:
La amplia dispersión en la edad al diagnóstico evidencia que, si bien algunos pacientes son identificados tempranamente, persisten casos con diagnóstico tardío. La variabilidad observada en los niveles de actividad de los factores y en las manifestaciones hemorrágicas refuerza la necesidad de una evaluación integral que combine los hallazgos clínicos y de laboratorio para optimizar el diagnóstico y el manejo de estos pacientes. Este estudio constituye una de las primeras aproximaciones multicéntricas nacionales a los DHR y destaca la importancia de consolidar un registro argentino que permita conocer mejor su epidemiología, favorecer la sospecha diagnóstica y promover estrategias de atención más estandarizadas.

Imagen Nº 1. Esta Tabla describe el numero de paciente, tipo de deficiencia, media de concentraciones y sintomas

Factor	Pacientes n=110	Concentraciones mediana	Clinica
F XIII	8	31% (r2-41)	Epistaxis, postcirugia, SNC
F VII	74	31% (<1-55)	Alt.laboratorio, epistaxis, hipermenorrea
F V	9	43 % (2-53)	Hematomas, epistaxis
F X	7	37% (19-57)	Epistaxis
Fibrinogeno	3	97 mg/dl (91-100)	Alt laboratorio, hipermenorrea
FXII	2	22% (6-38)	
FXI	5	36% (21-48)	Post extracción dentaria
FV-VII	1	38%-37%	Alt de laboratorio
FV-FVIII	1	25%-30%	Post extracción dentaria

8239

Frecuencia, causas y tratamiento de hipofibrinogenemia en un hospital de alta complejidad

Factores de coagulación

Fuillerat F.[(1)], López M.[(2)], Berger C.[(2)], Barrera L.[(1)], Martinuzzo M.[(2)]

[(1)] Hospital Italiano Universidad-Hospital Italiano Laboratorio Central, [(2)] Hospital Italiano Laboratorio Central sección Hemostasia. Hospital Italiano Universidad

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

El fibrinógeno (FBG) es una glicoproteína plasmática esencial para la hemostasia. La hipofibrinogenemia puede deberse a diversas causas y ser clínicamente relevante, especialmente en pacientes hospitalizados y con patologías complejas. **Objetivo:** Estimar la frecuencia de hipofibrinogenemia, caracterizar sus causas y describir el tratamiento específico recibido por pacientes de un hospital de alta complejidad durante 2024.

METODOLOGÍA:

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron pacientes con al menos una determinación de FBG plasmático por método de Clauss (Fibrinogen C, ACL TOP, Werfen) entre enero y diciembre de 2024. Se analizaron pacientes con FBG <200 mg/dL, límite inferior del rango de referencia del laboratorio. Se registraron procedencia, patología de base, motivo de solicitud, parámetros de coagulación y tratamiento recibido. La hipofibrinogenemia se definió como FBG <150 mg/dL y la hipofibrinogenemia crítica como FBG ≤100 mg/dL. Análisis estadístico: se utilizaron pruebas no paramétricas (SPSS23).

RESULTADOS:

Durante 2024 se realizaron determinaciones de FBG en 3162 pacientes; 537 presentaron valores <200 mg/dL (16,9%). Las hipofibrinogenemias correspondieron al 8,4% presentadas mayoritariamente en internación, emergencias y cirugía (Fig 1a). El 99,8% de los casos fue de causa adquirida, con solo un caso congénito documentado. Las cirugías cardiovasculares constituyeron el grupo más frecuente y presentaron las medianas más elevadas de FBG dentro de la cohorte siendo los valores más bajos observados en hepatopatías (p<0.001), leucemias agudas, trastornos de vías biliares y situaciones asociadas a L-asparaginasa o plasmaféresis terapéutica (prevalencias en Fig 1b). Se identificaron 42 pacientes con FBG crítico (≤100 mg/dL), frecuentemente asociadas a prolongación de TP, APTT y TT. El tratamiento sustitutivo se indicó en 96 pacientes (17,9%) y fue significativamente más frecuente en aquellos con FBG crítico (Fig 2a). El concentrado de FBG fue la opción más utilizada (Fig 2b), seguido del crioprecipitado y del plasma fresco congelado. En un subgrupo se utilizó ácido tranexámico (Fig 2c), reflejando un abordaje hemostático integral en cuadros de mayor severidad.

CONCLUSIONES:

En la práctica hospitalaria, la hipofibrinogenemia fue esencialmente adquirida y reflejó procesos clínicos de base. Su prevalencia y relevancia clínica se observó en pacientes con FBG crítico y alteraciones concomitantes del coagulograma, donde el resultado puede contribuir a orientar el seguimiento y la indicación de tratamiento sustitutivo. Su interpretación requiere integrar el valor de FBG con el contexto clínico, motivo de solicitud y el coagulograma. Estos hallazgos refuerzan el rol del laboratorio clínico en la detección, interpretación y orientación terapéutica de las alteraciones hemostáticas.

Figura 1. Frecuencia de hipofibrinogenemia según procedencia de los pacientes. Patologías de base asociadas.

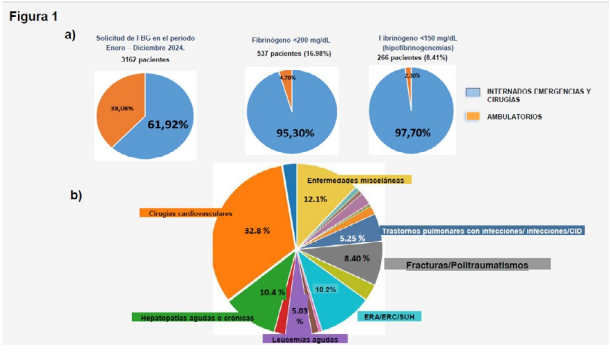
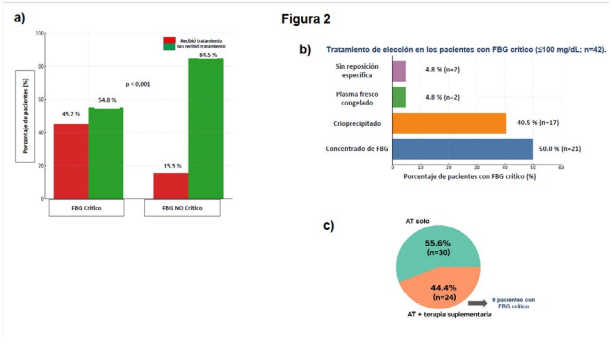


Figura 2. Prevalencia de tratamiento en pacientes con o sin hipofibrinogenemias críticas. Tipos de tratamiento instaurados.



8316

Déficit congénito de factor VII y el desafío del manejo hemostático: presentación de un caso con discordancia entre el laboratorio y el fenotipo de sangrado

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Blanco S.[(1)], Ibañez Polares S.[(1)], Valda Duarte E.[(1)], Barrera Paredes D.[(1)], Ramírez Salazar G.[(1)], Blanco A.[(1)], Sánchez Luceros A.[(1)]

[(1)] IIHEMA - Academia Nacional de Medicina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

INTRODUCCIÓN: El déficit congénito de factor VII (FVII) es un trastorno hemorrágico de herencia autosómica recesiva, incluido dentro de los déficits raros de la coagulación.

Se caracteriza por una presentación clínica variable, desde pacientes asintomáticos o con manifestaciones leves hasta sangrados graves como la hemorragia del sistema nervioso central. En ocasiones, el fenotipo hemorrágico no se correlaciona con la actividad del FVII, lo que dificulta la toma de decisiones terapéuticas.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 38 años de edad, con antecedentes personales de epilepsia, queratocono, pólipos colónicos y anemia ferropénica de larga data.

Consulta por primera vez en nuestra Institución en enero de 2021 para estudio de sangrado en contexto de epistaxis bilateral recurrente que requirió cauterización en reiteradas oportunidades, hematomas espontáneos extensos, menorragia a pesar de anovulatorios combinados. Presentó desafíos hemostáticos con sangrado de relevancia y requerimiento transfusional de hemocomponentes (glóbulos rojos y concentrado de plaquetas).

Con score de sangrado ISTH BAT 11 y score PBAC 400, se solicitó estudios para valoración (Tabla 1). Se establece diagnóstico de déficit de FVII leve, con fenotipo de sangrado severo (Score para déficit raros de la coagulación de EN-RBDs: III). La presencia de FVIII en valores límite y, el tratamiento con anovulatorios subyacente por menorragia severa, dificultó descartar la coexistencia de enfermedad de von Willebrand.

Desde su diagnóstico hasta la actualidad ha presentado desafíos hemostáticos en varias oportunidades. La imposibilidad del uso de desmopresina en contexto de epilepsia, con reacción alérgica mayor al ácido tranexámico endovenoso implicó una limitación al momento de seleccionar una estrategia terapéutica.

En la tabla se describen los tratamientos recibidos cronológicamente por la paciente y el tratamiento actual ajustado al procedimiento (Tabla 2).

DISCUSIÓN: Cabe destacar que este caso se caracteriza por discordancia entre el fenotipo de sangrado y el nivel de FVII. Además, la imposibilidad de utilizar desmopresina y ácido tranexámico endovenoso por las condiciones de la paciente, adicionó una dificultad al momento de la elección del tratamiento. El uso de antifibrinolíticos vía oral, plasma fresco congelado y FVII recombinante activado resultaron estrategias seguras y eficaces frente a los desafíos hemostáticos.

Tabla 1. ESTUDIOS REALIZADOS EN ANM

PARÁMETRO	VALOR DE REFERENCIA	FEBRERO 2021	JULIO 2023
T. SANGRÍA (IVY)	1,0-4,5 min	3,0	-
PLAQUETAS	150.000-450.000/µL	289.000	351.000
TP	70-120%	67	68
TTPA	37-48 s	46	44
TT	≤1,20 s	1,10	1,01
TP CORRECCIÓN CON PLASMA NORMAL	-	Corrige	Corrige
FACTOR II	70-120 UI/dL	86	-
FACTOR V	70-120 UI/dL	80	-
FACTOR VII	70-120 UI/dL	24	34
FACTOR VIII	50-150 UI/dL	60	90
FACTOR IX	70-120 UI/dL	92	75
FACTOR XIII SOLUBILIDAD UREA	Insoluble a las 24h	Insoluble	-
FACTOR XIII SOLUBILIDAD CALCIO-ACÉTICO	Insoluble a las 72h	Insoluble	-
FIBRINÓGENO	200-400 mg/dL	256	-
WF:AG	50-150 UI/dL	77	105
VWF:RCO	50-150 UI/dL	108	135
VWF:CB3 (ENLACE AL COLÁGENO TIPO III)	60-160%	-	99
TIEMPO DE LISIS DE EUGLOBULINAS	90-240 min	105	85
ESTUDIO DE FUNCIONALIDAD PLAQUETARIA	-	Normal	-

Tabla 2. DESAFÍOS HEMOSTÁTICOS

	AÑO	PROCEDIMIENTO	MANEJO TERAPEUTICO	EVOLUCIÓN
PREVIOS AL DIAGNÓSTICO	2008	Cesárea	-	Sin complicaciones
	2011	Cesárea	Transfusión de Hemocomponentes	Sangrado abundante intra y posprocedimiento.
	2014	Adenoidectomía + Reconstrucción nasal	-	Abundante sangrado anemizante
	2016	Trasplante de córnea	-	Sin complicaciones
	2016	Endoscopía tubo digestivo + Polipectomía	-	Sin complicaciones
	2017	Cataratas	-	Sin complicaciones
	Hasta 2021	Exodoncias	-	Resutura y taponaje en múltiples oportunidades
POSTERIORES AL DIAGNÓSTICO	2021	Trasplante de córnea	• Ácido tranexámico endovenoso	Reacción alérgica (disnea y urticaria)
	2022	Endoscopía del tubo digestivo (VEDA/VCC)	• Plasma Fresco Congelado • Ácido tranexámico vía oral	Sin complicaciones
	2023	Cataratas	• Ácido tranexámico vía oral	Sin complicaciones
	2025	Hemorroidectomía	• Factor VII recombinante activado (rFVIIa) • Ácido tranexámico vía oral	Sin complicaciones

8340

Estudio retrospectivo: correlación entre el APTT y los niveles de factor VIII en pacientes con sospecha de enfermedad de von Willebrand. Evaluación de la utilidad del APTT como herramienta de orientación.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Fornasiero L.[1], Fiori M.[2], Delgado G.[2], Palermo M.[3], Suarez S.[1], Gumpel C.[1], Fedele J.[1]

[1] Laboratorio LAHT y Centro de Especialidades Hematológicas de Rosario. Rosario. Santa Fe. Argentina, [2] Laboratorio LAHT y Centro de Especialidades Hematológicas. Rosario. Santa Fe. Argentina, [3] Laboratorio LAHT y Centro de Especialidades Hematológicas de Rosario . Rosario. Santa Fe. Argentina

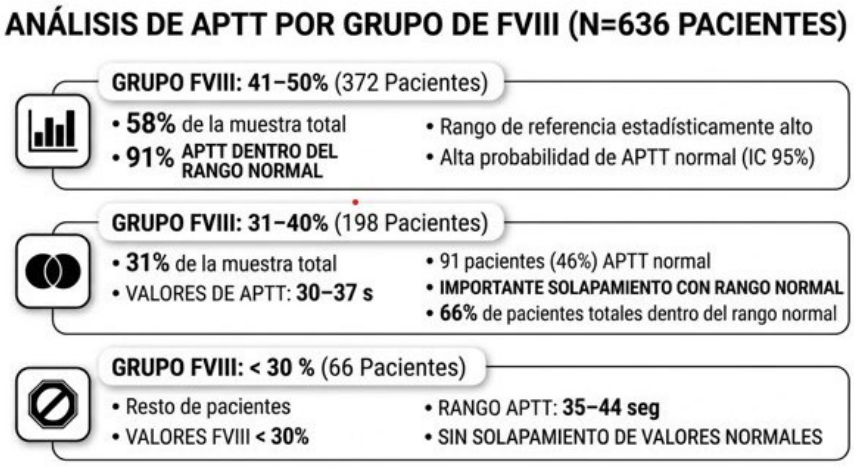
HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La Enfermedad de von Willebrand (EvW) es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente. En el tipo 1, el defecto es cuantitativo parcial, con disminución del Factor von Willebrand (vWF) y una reducción variable del Factor VIII (FVIII), lo que condiciona manifestaciones clínicas de intensidad heterogénea. La interpretación diagnóstica requiere integrar historia clínica y hallazgos de laboratorio. El tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) puede servir como herramienta complementaria de orientación en la fase inicial y puede sugerir la presencia de FVIII disminuido cuando se observa prolongación compatible, aunque no confirma EvW y su desempeño depende del reactivo y del método analítico. Según la nueva clasificación clínica de EvW, si en un paciente con FVIII y vWF entre 40–50% existe clínica de sangrado el patrón se considera hemostáticamente significativo. Nuestro objetivo fue evaluar la correlación entre los resultados del APTT y los niveles de FVIII en pacientes con sospecha clínica de EvW, y determinar la utilidad del APTT como herramienta de orientación para la detección de disminuciones leves a moderadas del FVIII en esta población.

METODOLOGÍA:
Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, basado en el análisis de resultados obtenidos durante un período de seis años analizando el comportamiento del APTT en tres rangos de actividad de FVIII (<30%, 31–40% y 41–50%). Se incluyeron 636 pacientes con sospecha clínica de EvW, de los cuales 442 fueron mujeres de 1 a 50 años de edad (no menopáusicas) y 194 varones de 1 a 50 años. Los pacientes fueron clasificados analizando APTT, FVIII por ensayo de una etapa utilizando plasma deficiente en FVIII, antígeno del Factor von Willebrand (vWF:Ag) y Cofactor de Ristocetina (vWF:RCo). El APTT en todos los casos fue realizado con reactivo Actin FSL rango normal (percentilo 2.5 y 97.5) (25 a 34 seg). Los pacientes fueron estratificados según la actividad del FVIII en tres grupos: <30%, entre 31% y 40%, y entre 41% y 50% y se analizó la correlación entre los valores de APTT y la actividad de FVIII en cada uno de ellos.

RESULTADOS:
Imagen n° 1

CONCLUSIONES:
Estos resultados indican que un APTT dentro de valores normales no excluye la presencia de niveles reducidos de FVIII. En consecuencia, ante una sospecha clínica de EvW, la determinación específica de FVIII, de vWF:Ag y de vWF:RCo resulta indispensable para el diagnóstico, independientemente del resultado del APTT.



8028

Deficiencia de hierro sin anemia y riesgo de hemorragia post parto

Hemostasia y trombosis en la mujer

Molnar S.(1), Roggero M.(1), Florencia G.(1), Máspero G.(1), Robin M.(1), Rocca M.(1), Braxs M.(1)

(1) *Clínica Universitaria Reina Fabiola*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

La anemia ferropénica afecta negativamente la salud materno-fetal y requiere corrección antes del parto. Sin embargo, la evidencia sobre las consecuencias de la deficiencia de hierro sin anemia (DH) en embarazo es limitada.
Objetivo: evaluar el impacto del tratamiento con hierro endovenoso en la reducción de hemorragia post parto (HPP) en embarazos con DH.
Objetivos secundarios: evaluar el impacto del hierro endovenoso en reducción de transfusiones sanguíneas, preeclampsia (PE), parto pretérmino (PPT), y bajo peso al nacer (BPN) en embarazos con DH.

METODOLOGÍA:

Estudio retrospectivo de partos ocurridos en una Institución privada de Córdoba entre 01/01/2023 y 31/12/2024.
Se excluyeron embarazos múltiples, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, placenta previa completa y placenta ácreta.
Las variables categóricas se compararon utilizando pruebas de Chi-cuadrado o Fisher y las continuas con prueba t de Student o prueba de Wilcoxon, según corresponda.
Definiciones. DH: hemoglobina ≥11 g/dL y ferritina ≤30 ng/mL. HPP: pérdida sanguínea >1000 mL, descenso de hemoglobina ≥2 g/dL, necesidad de ≥2 unidades de glóbulos rojos o compromiso hemodinámico dentro de las primeras 24 horas posparto. PPT: parto antes de las 37 semanas. BPN: peso al nacer <2500 g. PE: hipertensión asociada a proteinuria después de la semana 20.

Tabla 1. Características de las pacientes embarazadas con deficiencia de hierro sin anemia (n = 1298)

Característica	Hierro endovenoso Sí (n = 1013)	Hierro endovenoso No (n = 285)	p
Obesidad	52 (5,1)	18 (6,3)	0,4349
Diabetes gestacional	100 (9,9)	22 (7,7)	0,2713
Polihidramnios	15 (1,5)	5 (1,8)	0,7853*
Macrosomía fetal	2 (0,2)	0 (0)	1*
Inducción del trabajo de parto	145 (14,3)	51 (17,9)	0,1358
Cesárea	602 (59,4)	170 (59,6)	0,9463
Parto instrumentado con fórceps	29 (2,9)	15 (5,3)	0,0479
Antecedente de enfermedad hemorrágica	23 (2,3)	3 (1,1)	0,1948
Tratamiento con enoxaparina	31 (3,1)	1 (0,4)	0,0092
Episiotomía, desgarro perineal o ambos	291 (28,7)	73 (25,6)	0,3014

*Prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS:

Se registraron 3478 partos; 2768 pacientes fueron evaluables y 1298 (47%) presentaron DH. La edad materna media fue de 34 ± 5 años. Los valores medios de hemoglobina y ferritina durante el segundo-tercer trimestre fueron 11,8 ± 0,6 g/dL y 17 ± 7 ng/mL, respectivamente. Se administró hierro endovenoso en 1013/1298 embarazos (78%), principalmente en tercer trimestre (63%). (Tabla 1). Se utilizó hierro carboximaltosa en el 73% de los casos y hierro sacarato en el 27%. Los eventos adversos relacionados con la infusión fueron infrecuentes 5/1013 (0,5%) e incluyeron hipotensión (n=2), exantema (n=2) y febrícula (n=1).
El uso de hierro endovenoso se asoció con menor incidencia de HPP (p=0,0003) y mayores niveles de hemoglobina preparto (p<0,0001). No se observaron diferencias en la necesidad de transfusión, PE, PPT ni BPN (Tabla 2).
La administración antes de la semana 34 redujo significativamente la necesidad de transfusiones sanguíneas (0,7% vs. 3%; p=0,04).

CONCLUSIONES:

En nuestra población, el tratamiento de la DH con hierro endovenoso se asoció con una reducción de la HPP, y con menor requerimiento de transfusiones sanguíneas cuando se administró antes de la semana 34. La detección precoz de la DH podría constituir una estrategia importante para reducir el riesgo de HPP.

Tabla 2. Complicaciones obstétricas acorde si recibieron o no suplementación con hierro endovenoso (n = 1298)

Complicación	Hierro endovenoso Sí (n = 1013)	Hierro endovenoso No (n = 285)	p
Hemorragia posparto	30 (3,0)	22 (7,7)	0,0003
Transfusión sanguínea	9 (0,9)	6 (2,1)	0,1122*
Parto pretérmino	73 (7,2)	21 (7,4)	0,9257
Bajo peso al nacer	57 (5,6)	17 (6,0)	0,8279
Preeclampsia	36 (3,6)	12 (4,2)	0,6038
Hemoglobina preparto, media ± DE	12,35 ± 0,86 (n = 991)	12,08 ± 0,93 (n = 275)	<0,0001

*Prueba exacta de Fisher.

8153

Cuando los factores de riesgo se suman: un caso de trombosis venosa cortical cerebral aislada

Hemostasia y trombosis en la mujer

COSTA L.[1], Celebrin L.[1], Rosenhain M.[1], Agra M.[1], Lopez F.[1], Di Egidio M.[1], Adamczuk Y.[1]

[1] *Hospital Tornu*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) constituye una entidad asociada a múltiples factores protrombóticos adquiridos y hereditarios. La trombosis venosa cortical cerebral aislada (TVCCI) es muy infrecuente. Presentamos el caso de una paciente joven con múltiples factores de riesgo trombótico concurrentes y secuenciales en un corto período de tiempo, que desarrolló trombosis venosa cortical cerebral. Además, realizamos la revisión de la literatura.

Caso clínico: Mujer de 33 años, con obesidad mórbida, sometida a anexohisterectomía total por carcinoma de endometrio localizado. Recibió tromboprofilaxis perioperatoria.
A las 48 horas de la cirugía presentó dolor torácico opresivo, disnea y desaturación. La angiotomografía de tórax evidenció tromboembolismo pulmonar segmentario basal posterior izquierdo, por lo que inició anticoagulación terapéutica con enoxaparina.
Cuatro días después evolucionó con fiebre y eventración abdominal. Ante la necesidad de una nueva intervención quirúrgica de urgencia se colocó un filtro de vena cava inferior y se realizó laparotomía exploradora con colocación de malla abdominal.
Tres días después de la reintervención presentó cefalea, nistagmo y crisis de ausencia. La tomografía computada (TC) cerebral mostró hemorragia subaracnoidea frontoparietal izquierda, por lo que se suspendió transitoriamente la anticoagulación. La TC de control a las 72 horas no evidenció cambios evolutivos y se reinició tromboprofilaxis con enoxaparina.
Se efectuó angiorresonancia venosa diferida por falta de recurso en la institución observándose imagen compatible con TVCCI. Se reinició anticoagulación a dosis terapéuticas con evolución neurológica favorable.
Posteriormente requirió una nueva cirugía por infección de la malla abdominal. A las tres semanas se retiró el filtro de vena cava inferior. Inició tratamiento con warfarina y fue dada de alta. Actualmente continúa anticoagulada, en remisión oncológica y sin recurrencias trombóticas ni neurológicas.

Discusión: La obesidad, la cirugía, el cáncer y la internación prolongada constituyen factores de riesgo protrombóticos adquiridos. En esta paciente se observó, en menos de un mes, una secuencia de eventos trombóticos y complicaciones perioperatorias: cirugía oncológica mayor, tromboembolismo pulmonar precoz, reintervenciones abdominales y posterior trombosis venosa cortical cerebral. Además, se detectó heterocigosis para factor V Leiden.
La TVCCI es excepcional, representa aproximadamente el 6% de las trombosis venosas intracraneales y menos del 1% de los infartos cerebrales. Sus manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas e incluyen cefalea, convulsiones y déficits neurológicos focales. La resonancia magnética constituye el método diagnóstico de elección.
Este caso ilustra cómo múltiples factores protrombóticos de riesgo individual moderado pueden actuar de manera sinérgica y desencadenar eventos trombóticos recurrentes, incluso en territorios vasculares inusuales.

8165

Hemofilia a adquirida postparto: el desafío del diagnóstico precoz ante una hemorragia puerperal catastrófica

Hemostasia y trombosis en la mujer

Octaviano A.[1], Domínguez M.[1], Mónaco S.[1], Maldonado M.[1], Loiácono F.[1], Nonaka C.[1], Villalba D.[1]

[1] *Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: La hemofilia A adquirida (HAA) es un trastorno hemorrágico autoinmune poco frecuente (1,5 casos/millón de habitantes al año). Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos neutralizantes dirigidos contra el factor VIII (FVIII). El patrón de sangrado puede variar, desde hematomas superficiales hasta sangrados graves, con una mortalidad asociada de hasta 30%.
Presenta una distribución bimodal: un pico en mujeres en edad fértil, vinculado al embarazo o puerperio, y otro pico en adultos mayores de 65 años. La HAA puerperal suele diagnosticarse entre 1 y 4 meses tras el parto, y aunque hay pocos casos registrados, también puede manifestarse intraparto. La sospecha clínica ante sangrados espontáneos es vital para reducir la morbimortalidad asociada.
Se presenta un caso de HAA vinculada al embarazo/puerperio.

Presentación del caso: Paciente femenina de 49 años, primigesta, cursando el séptimo día de puerperio tras una cesárea segmentaria. Ingresa por el servicio de urgencias presentando hematomas múltiples de aparición espontánea y sangrado activo a través de las heridas quirúrgicas.
Luego de realizarle una laparotomía exploratoria es ingresada a terapia intensiva con hematocrito 19%, hemoglobina 6,7 g/dl, APTT prolongado, función hepática y renal normales. Se realiza interconsulta con el Servicio de Hematología que solicita estudios de Hemostasia completos.

Laboratorio de Hemostasia:
-TP: 88%
-APTT: 100,5 s. (Valor de referencia :29,0-42,0 s) No corrige.
-FVIII: 4%
-FIX: >150%
-FXI: 66%
-FXII: 73%
-Pruebas de incubación (2 horas a 37°C): Potencia.
-Titulación Inhibidor de FVIII (Método Bethesda): 56,0 UB/ml (Valor de referencia: menor de 0,6 UB/ml)
Con estos resultados se diagnostica HAA postparto.
Se inicia tratamiento con corticoides, ciclofosmamida, rituximab y FVII recombinante.
A los 15 días del diagnóstico: FVIII 89%; inhibidor FVIII <0,6 UB/mL, logrando el alta hospitalaria.

Discusión: La HAA es una coagulopatía rara y poco sospechada, lo que suele retrasar el inicio de un tratamiento crucial para la supervivencia del paciente.
La mayoría de los reportes describe a mujeres primigestas cuyos síntomas comienzan habitualmente en los primeros 3 meses tras el parto. En este caso, los síntomas se manifestaron de forma inmediata al mismo.
La sospecha de la HAA por parte del equipo médico permitió el inicio oportuno del tratamiento que resultó determinante en el pronóstico de la paciente.
El laboratorio cumple un rol clave en este diagnóstico, por un lado, excluyendo a otros trastornos de la coagulación y, por otro, por la realización de pruebas de variada complejidad, para la caracterización y titulación del inhibidor.

8198

Microangiopatía trombótica y embarazo, desafío diagnóstico clínico y de laboratorio

Hemostasia y trombosis en la mujer

Gromez M.[(1)], Alvarez M.[(1)], Tisera A.[(1)], Yúfera E.[(1)], Stellavato A.[(1)], Magoja E.[(1)]

[(1)] Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: Las microangiopatías trombóticas (MAT) se caracterizan por la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia por consumo y daño de órgano blanco. Entre sus etiologías primarias se destacan la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH); asimismo, la coagulación intravascular diseminada (CID) y el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), representan causas secundarias de MAT con alta prevalencia en el ámbito obstétrico y puerperal. En este contexto, debido a la superposición de características clínicas y bioquímicas, resulta fundamental discriminar estas dos últimas entidades de una deficiencia genética de ADAMTS-13 (PTT congénita) de inicio en la edad adulta. A continuación, se expone un caso donde se detallan las características clínicas, los resultados de laboratorio y la aplicación de sistemas de puntuación (scores), para realizar el diagnóstico diferencial de una MAT en una paciente obstétrica crítica.

PRESENTACIÓN DEL CASO: Mujer de 35 años, embarazada, diagnosticada con preeclampsia, con antecedentes de 5 gestas (3 abortos, dos de ellos espontáneos). Cursa internación por post operatorio de cesárea por desprendimiento de placenta con feto muerto de 27 semanas. El laboratorio (Tabla 1) evidencia trombocitopenia, anemia severa con parámetros de hemólisis, disfunción renal aguda y alteraciones en las pruebas globales de coagulación. En el abordaje de los posibles diagnósticos diferenciales, se realiza el PLASMIC score para evaluar el riesgo de deficiencia severa de ADAMTS-13. Se obtiene un valor de 4, interpretado como riesgo bajo. A su vez, se solicita la determinación de la actividad de ADAMTS-13, realizada con el Kit Technozym® ADAMTS-13 Activity. Adicionalmente, se realiza el score ISTH-CID (International Society on Thrombosis and Haemostasis - CID), cuyo resultado es 7, compatible con CID.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN: El PLASMIC score calculado al ingreso y la posterior determinación de la actividad de ADAMTS-13 permitieron descartar el diagnóstico de PTT. Asimismo, la integración de los hallazgos clínicos y bioquímicos con los resultados de los scores orientó el diagnóstico hacia una CID descartando un síndrome de HELLP. Considerando los antecedentes obstétricos de la paciente, resulta pertinente completar su evaluación mediante estudios de trombofilia. Las herramientas empleadas permitieron optimizar los recursos, evitando procedimientos invasivos innecesarios como la plasmaféresis empírica, por lo que constituyen una estrategia óptima para el abordaje terapéutico oportuno de los pacientes.

Tabla 1. Resultados de laboratorio de la paciente

Parámetro	Valores obtenidos	Valores de referencia
Hemoglobina (g/dL)	5,3	11,2 - 15,7
VCM (fL)*	81,3	79,4 - 94,8
Plaquetas (x10^3/mm^3)	36	182 - 369
Prueba de Coombs Directa	Negativa	Negativa
Reticulocitos (%)	5,7	0,5 - 1,7
Esquistocitos (%)	5	Ausencia
LDH (UI/L)*	384	135 - 214
Creatinina (mg/dL)	2,25	0,50 - 0,90
Bilirrubina (mg/dL)	0,82	0 - 1,20
ALT (UI/L)*	25	0-41
AST (UI/L)*	234	10-40
TP (%)*	<10	70 - 120
APTT (segundos)*	>120	30 - 45
Fibrinógeno (mg/dL)	139	150 - 450
Dímero D (µg/mL)	> 10	< 0,50
Actividad ADAMTS-13 (U/mL)	0,75	0,4 - 1,3

***VCM:** Volumen Corpuscular Medio / ***LDH:** Lactato Deshidrogenasa / ***ALT:** Alanina Aminotransferasa / ***AST:** As Aminotransferasa / ***TP:** Tiempo de Trombina / ***APTT:** Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado

8274

Experiencia en el uso de enoxaparina y adherencia a guías de profilaxis/ tratamiento de tromboembolismo venoso y síndrome antifosfolípido obstétrico en el embarazo

Hemostasia y trombosis en la mujer

Máspero G.[1], Braxs M.[1], Barrionuevo Battistini I.[1], Gazzoni M.[1], Robin M.[1], Roggero M.[1], Salvano M.[1], Molnar S.[1]

[1] *Clinica Universitaria Reina Fabiola*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La enoxaparina es el anticoagulante de elección durante el embarazo para profilaxis/tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y complicaciones obstétricas relacionadas al síndrome antifosfolipídico obstétrico.
Objetivo principal: determinar el grado de adherencia a guías clínicas (ASH 2018, RCOG 2015 y EULAR 2019) en el uso de enoxaparina en embarazadas de la Clínica Universitaria Reina Fabiola (CURF) según la especialidad del médico prescriptor (hematólogo vs otro); Objetivos secundarios: describir motivo de indicación de enoxaparina, factores de riesgo de TEV, vía de nacimiento, y ocurrencia de hemorragia posparto.
METODOLOGÍA:
Estudio observacional, retrospectivo de corte transversal mediante revisión de historias clínicas de 2767 embarazadas que tuvieron su parto en la CURF en el periodo enero 2023 - diciembre 2024. Se analizó el uso ambulatorio de enoxaparina, evaluando variables cuantitativas y categóricas con un nivel de significación del 5%.
RESULTADOS:
Del total de pacientes 72 (2,6%) recibieron enoxaparina y 8 (0.28%) presentaron TEV, 7 (87,5%) eventos ocurrieron en pacientes que no tenían indicación de profilaxis por ninguna de las guías, sugiriendo la existencia de una población de riesgo no detectada.
Los hematólogos de la CURF mostraron mayor adherencia al uso de guías que los médicos de otras especialidades (OR 6,91; IC95% 2,29–20,90; p<0,001). Los médicos no hematólogos presentaron mayor probabilidad de prescribir enoxaparina por complicaciones obstétricas (no avaladas por guías) (OR 8,07; IC95% 2,35–27,24; p=0,0011) Tabla 1.
El 80% de las indicaciones de profilaxis de TEV fueron concordantes con la guía RCOG 2015 y el 40% con la guía ASH 2018. Los factores de riesgo para TEV (RCOG 2015) se describen en la tabla 2.
La mediana de edad de las embarazadas que recibieron enoxaparina fue de 35,5 (RIC 33-40) años. El 83,3% recibió enoxaparina en dosis profiláctica. Se realizaron determinaciones de actividad anti-factor Xa en 22 (30,6%) embarazadas, los resultados obtenidos no motivaron ajustes de dosis.
Las pacientes tratadas con enoxaparina tuvieron menor tasa de parto vaginal en comparación con las que no recibieron enoxaparina (23,6% vs. 41%; p<0,001). No se observó diferencia en el riesgo de hemorragia posparto entre ambos grupos (4,1% vs. 5,1%; p=0,68), independientemente de la dosis de enoxaparina o del uso concomitante de aspirina.
CONCLUSIONES:
Los hematólogos de la CURF presentaron mayor adherencia a las guías clínicas. Las prescripciones por complicaciones obstétricas no avaladas por las guías fueron más frecuentes en médicos no hematólogos. El uso de enoxaparina se asoció con menor tasa de parto vaginal, sin aumentar el riesgo de hemorragia posparto.

Tabla 1: Relación entre el motivo de uso de enoxaparina y el médico prescriptor

	Hematólogo (n:49)	No Hematólogo (n:23)	p
Tratamiento TEV	6 (12,2%)	2 (8,7%)	0,9644
Profilaxis TEV	20 (38,8%)	5 (21,7%)	0,4301
SAFO	8 (16,3%)	-	0,0983
SAFO no criterio	10 (20,4%)	5 (21,7%)	1,0000
Serología SAF	1 (2,1 %)	-	0,4760
Complicaciones Obstétricas	5 (10,2%)	11 (47,8%)	**0,0011**

TEV: tromboembolismo venoso; SAFO: Síndrome Antifosfolipídico Obstétrico; SAF Síndrome Antifosfolípido.

Tabla 2: Factores de Riesgo de TEV en embarazo según guía RCOG 2015

Trombofilia de bajo riesgo***	10
Antecedente de TVP	9
Inmovilización por más de 3 días	7
Comorbilidades que aumentan el riesgo de trombosis**	5
Obesidad	5
Trombofilia de alto riesgo *	4
Antecedente familiar de 1° grado de TVP	4
Embarazo múltiple	4
Preeclampsia	4
Técnicas de reproducción asistida	4
Tabaquismo	2
Várices	1
Fractura/lesión de MMII	1
3 o más partos	1

TVP: Trombosis venosa profunda
* SAF, FLV PT 20210 homocigota, doble heterocigota, AT III, PC, PS
** LES, Sjogren, síndrome opérculo torácico, gammapatía monoclonal
***FVL y PT 20210 heterocigota

8323

Infarto Renal Agudo como Manifestación Inicial de Síndrome Antifosfolípido (SAF) Primario

Hemostasia y trombosis en la mujer

Pfirter F.[(1)], Barrera Paredes D.[(1)], Dubinsky B.[(1)], Hernández Ariza S.[(1)], Valda E.[(1)], Blanco A.[(1)], Alberto M.[(1)], Sánchez-Luceros A.[(2)]

[(1)] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina, [(2)] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA. IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: SAF es una afección autoinmune sistémica caracterizada por eventos trombóticos recurrentes, ya sean venosos o arteriales y/o morbilidad obstétrica. Si bien la trombosis arterial más común ocurre a nivel cerebral, el infarto renal agudo es una manifestación infrecuente, potencialmente devastadora para la función del órgano, y frecuentemente subdiagnosticada en adultos jóvenes.

Caso Clínico: Mujer de 26 años de edad sin antecedentes de relevancia, derivada para estudios de trombofilia. Consulta inicial en octubre de 2024 por dolor abdominal severo en hipocondrio derecho asociado a picos febriles de hasta 39°C, laboratorio con leucocitosis y función renal conservada. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) informó infarto renal derecho. El centellograma renal mostró imágenes de exclusión focal compatibles con la secuela del infarto en riñón derecho. Inició tratamiento con rivaroxabán. El perfil inmunológico complementario reportó FAN reactivo en títulos bajos (1/160) con anticuerpos específicos negativos (anti-CCP, anticentrómero, anti-RNP, anti-Ro, anti-La y anti-Scl70) y serologías infecciosas negativas. En otros centros no había podido evaluarse inhibidor lúpico (LAC) por interferencia del anticoagulante.

El principal desafío diagnóstico radicó en la imposibilidad técnica inicial de evaluar el LAC, por la persistencia de actividad residual Anti-Xa, incluso con suspensión previa (rivaroxabán plasmático 73 ng/mL). Se decide programar una suspensión estratégica del fármaco por 4 días sin terapia puente, se logró realizar el estudio en octubre de 2025, el cual resultó positivo para LAC, además de detectar anticuerpos anti-beta2glicoproteínas IgG 15 U/mL (VR: 0-8 U/mL) y anticardiolipinas IgG 11 GLP (VR: 0-10 GPL), y la variante P20210A (heterocigota) (tabla 1 y 2).

Ante el diagnóstico de SAF de perfil arterial, se indicó la rotación de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK) con Acenocumarol, siguiendo las guías internacionales vigentes.

Discusión: Este caso subraya la importancia de considerar el SAF en adultos jóvenes con eventos trombóticos arteriales inusuales, como infarto renal agudo, incluso cuando existan factores concurrentes menores o no.

Asimismo, resalta dos aspectos críticos en el manejo hematológico moderno. Primero, la interferencia metodológica de los anticoagulantes orales directos (DOACs) en el ensayo del anticoagulante lúpico, requiriendo ventanas de lavado estrictas y controladas, incluso con dosaje de fármaco si es necesario, para evitar errores diagnósticos (falsos positivos o resultados no concluyentes). Segundo, la necesidad de iniciar anticoagulación con AVK en los pacientes con SAF arterial, dado que los DOACs han mostrado tasas de recurrencia trombótica en este subgrupo.

Tabla 1: ensayos de inhibidor lúpico (LAC).

Determinación / Prueba	27/06/2025 (Suspensión 2d)	28/07/2025 (Suspensión 3d)	01/10/2025 (Suspensión 4d)	Valores de Referencia
Recuento de Plaquetas	264.000 /µL	270.000 /µL	328.000 /µL	150.000 - 450.000 /µL
Tiempo de Protrombina (Quick)	73%	81%	74%	70 - 120 %
Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA)	50 s	50 s	50 s	37 - 48 s
Tiempo de Trombina	1,05	1,00	1,00	≤ 1,20
Anti-Xa (Sustrato Cromogénico)	0,17 UI/mL	0,16 UI/mL	Nula	UI Anti-Xa/mL
Inhibidor Lúpico - TTPA				
• Paciente (Screening)	50 s	50 s	50 s	37 - 48 s
• Mezcla P+N (Screening)	45 s	42 s	46 s	
• Índice de Rosner (ICA)	8	10	10	< 10
• Neutralización (Confirmatoria)	-	Límite	**Positivo**	-
Inhibidor Lúpico - DRVVT				
• Paciente (Screening)	1,37	1,03	**1,16**	≤ 1,12
• Mezcla P+N (Screening)	No corrige	-	**No corrige**	-
• Neutralización (Confirmatoria)	-	Negativo	**Positivo**	-
Informe	**No evaluable**	**No reúne criterios**	**LAC positivo**	-

Tabla 2: FVIII, anticuerpos y trombofilia hereditaria.

Ensayo	Método	Resultado	Valores de Referencia	Significación Clínica
Factor VIII	1-Etapa	70 UI/dL	50 - 150 UI/dL	Normal
Ac. Anticardiolipinas IgG	ELISA	**11 GPL**	0 - 10 GPL	**Aumentado**
Ac. Anticardiolipinas IgM	ELISA	4 MPL	0 - 7 MPL	Negativo
Ac. Anti-β_2GPI IgG	ELISA	**15 U/mL**	0 - 8 U/mL	**Aumentado**
Ac. Anti-β_2GPI IgM	ELISA	3 U/mL	0 - 8 U/mL	Negativo
Resistencia a la PC activada	Coagulación	2,83	> 1,80	Normal
Protrombina G20210A	PCR-RFLP	**Heterocigota**		Se detecta la variante

8332

Embarazo y déficit congénito de factor X: desafíos en el manejo multidisciplinario

Hemostasia y trombosis en la mujer

Cordoba A.[1]

[1] *Centro de Hematologia Pavlovsky*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: El déficit de factor X es una coagulopatía hereditaria poco frecuente, siendo un trastorno autosómico recesivo con una prevalencia reportada de 1:1.000.000 habitantes. Entre sus manifestaciones clinicas se encuentran sangrados mucocutáneos, hemorragia intracerebral en neonatos y manifestaciones gestacionales como abortos recurrentes y partos prematuros.

La evidencia sobre el manejo obstétrico es limitada y proviene principalmente de reportes de casos, por lo que el seguimiento debe ser individualizado y multidisciplinario.

Se presenta un reporte de caso de una patología infrecuente y su abordaje.

PRESENTACIÓN DEL CASO: Mujer de 32 años consulta por alteración del coagulograma, con prolongación leve del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activado. Como antecedentes personales presentaba menorragia, ooforectomía por quiste hemorrágico y sangrado posquirúrgico significativo luego de una dermolipectomía en 2018, que requirió transfusión de hemoderivados. No refería otra manifestación de sangrado.

Entre los antecedentes familiares se destacaba el fallecimiento de su abuela por hemorragia obstétrica, una prima con diagnóstico de déficit congénito de factor X y tres hijos con disminución de la actividad del factor X, con expresión clínica variable.

El diagnóstico se estableció en 2023 tras el diagnóstico de uno de sus hijos, objetivandose una actividad de factor X del 42%, con posterior confirmación mediante determinaciones seriadas.

En la primera evaluación la paciente cursaba un embarazo de pocas semanas de evolución. Como antecedentes obstétricos presentaba cinco embarazos, dos abortos espontáneos, dos partos prematuros y una placenta con hemorragia estromal en el estudio anatomopatológico. Se descartaron otras causas adquiridas de alteración de la coagulación. Ante la escasa evidencia disponible se decidió seguimiento conjunto con obstetricia con planificación del manejo periparto.

En los controles obstétricos, presentó hematoma retrocorial de 7,4mm por 5,2mm evidenciado en ecografía realizada a las 5 semanas de gestación.

Durante ese momento, presentaba un dosaje de FX del 46%. Se indicó reposo y eventual uso de ácido tranexámico en caso de sangrados y/o progresión de hematoma.

Posteriormente evolucionó favorablemente, con resolución total del cuadro y a la espera de nueva monitorización de la actividad del factor X junto con el estudio molecular para caracterización genética.

DISCUSIÓN: El embarazo en pacientes con déficit de factor X representa un desafío por el mayor riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales; su manejo requiere un abordaje multidisciplinario con monitoreo del factor, planificación del momento y vía de parto.

8213

Evaluación de isoformas asociadas a adamts13 en células MDA-MB-231 y su comportamiento frente a estrés genotóxico inducido por n-nitroso-n-metilurea

Microangiopatías trombóticas

Paiva J.[1]

[1] *Universidad Andina del Cusco*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
ADAMTS13 es una metaloproteasa clave en la regulación del factor de von Willebrand (VWF) y en el mantenimiento de la homeostasis hemostática. Alteraciones en su expresión o procesamiento podrían participar en procesos asociados a inflamación, trombosis y progresión tumoral. Aunque se han descrito alteraciones del eje ADAMTS13/VWF en diversas neoplasias, la presencia y persistencia de posibles isoformas (ISFs) transcriptómicas de ADAMTS13 en células tumorales continúa siendo poco conocida. La exposición a agentes genotóxicos puede inducir cambios en la regulación génica y en mecanismos de procesamiento postranscripcional, favoreciendo potencialmente la generación o persistencia de variantes transcriptómicas asociadas a procesos de adaptación tumoral. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la persistencia de posibles ISFs asociadas a ADAMTS13 en diferentes repiques celulares y analizar preliminarmente el efecto de N-nitroso-N-metilurea (NMU) sobre su patrón de expresión en la línea celular de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231.

METODOLOGÍA:
Se emplearon células MDA-MB-231 mantenidas bajo condiciones estándar de cultivo. Se analizaron células entre los repiques 11 y 26 para evaluar la persistencia de posibles ISFs asociadas a ADAMTS13 durante el mantenimiento prolongado en cultivo. Paralelamente, se realizaron tratamientos con NMU como modelo de estrés genotóxico. La expresión de los transcritos fue evaluada mediante RT-PCR y PCR convencional, seguida de electroforesis en gel de agarosa y análisis densitométrico de bandas.

RESULTADOS:
Se observó la presencia persistente de transcritos compatibles con ISFs asociadas a ADAMTS13 en los diferentes repiques celulares evaluados. El análisis densitométrico evidenció una tendencia al incremento de la intensidad relativa de las bandas conforme aumentaba el número de repiques. Asimismo, las células tratadas con NMU presentaron cambios morfológicos compatibles con estrés celular y ligera variaciones en la intensidad de las bandas correspondientes a las ISFs estudiadas

CONCLUSIONES:
Los resultados preliminares sugieren que determinadas ISFs asociadas a ADAMTS13 presentan una expresión diferencial durante la progresión celular in vitro y bajo condiciones de estrés genotóxico. La persistencia observada en repiques avanzados respalda la hipótesis de una regulación postranscripcional dinámica de ADAMTS13 en células tumorales. Estas variantes transcriptómicas podrían participar en la regulación del eje ADAMTS13/VWF y constituir potenciales biomarcadores de interés para futuras investigaciones en hemostasia, trombosis y cáncer.

8233

Verificación analítica de la actividad ADAMTS13 medida por método de quimioluminiscencia en Argentina

Trombosis general

López M.[1], Castera S.[2], Alberto M.[2], Berger C.[1], Legal S.[3], Sánchez Luceros A.[4], Martinuzzo M.[1]

[1] Hospital Italiano, Laboratorio Central, sección Hemostasia. Hospital Italiano Universidad,
[2] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina,
[3] Hospital Italiano, Laboratorio Central, Departamento de calidad,
[4] IIHEMA e IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica, congénita (cTTP) o inmune (iTTP), se confirma por una deficiencia grave (<10%) de actividad de ADAMTS13, proteasa del factor von Willebrand (VWF). Métodos disponibles que involucran sustratos peptídicos de VWF difieren en sensibilidad, especificidad, precisión y tiempo de respuesta, siendo la quimioluminiscencia (CLIA) un método cuantitativo rápido.

Objetivo:
-Verificar el rendimiento analítico del ensayo CLIA para ADAMTS13 actividad
-Comparar los resultados de ADAMTS13 actividad obtenidos por CLIA con los de ELISA realizado en un laboratorio de referencia (LR) en una cohorte de pacientes.

METODOLOGÍA:
Muestras: plasma citrato de sodio 0,11M.
Métodos: Ensayo CLIA HemosIL AcuStar ADAMTS13 Activity (Werfen) en equipo BioFlash.
Precisión intraensayo e intermedia (EP15A2) utilizando controles VWF Normal y Bajo (Werfen). Comparación de métodos: 31 muestras del LR procesadas utilizando ADAMTS13 Actividad y Anticuerpos IgG ELISA (Technoclone).
Linealidad: EP6 con una muestra con valor asignado.

RESULTADOS:
Desempeño analítico: Muy buena precisión intra e interensayo de ADAMTS13-CLIA según rendimiento declarado por los fabricantes.
Linealidad de ADAMTS13-CLIA: verificada entre 2 y 92% (Figura 1)

Comparación de métodos:
-Regresión lineal en la figura 2. La correlación fue moderada
-Bajos niveles de ADAMTS13 por ambos métodos según rango de referencia en 21 muestras (100% de la sensibilidad).
-Entre 14 muestras con resultados <10% (2 cTTP, 12 iTTP), todas dieron ELISA< 5% y CLIA<2% (sensibilidad 100%). Coeficiente de Kappa=0,87 (muy buena concordancia) en el punto de decisión=10%).
-Entre 10 muestras normales por ELISA, 4 fueron anormales según CLIA, todas muy superiores a 10%.
-Especificidad de CLIA para el punto de corte de 10% de ELISA fue del 88%. Considerando 7 muestras con niveles bajos pero >10% por ELISA, 2 muestras arrojaron niveles <10% por CLIA (ELISA 12 y 16% frente a CLIA 5 y 8%, respectivamente). Una muestra fue un control semestral en un paciente con iTTP que recibió tratamiento inmunosupresor adicional tras el resultado de ELISA, la otra pertenece a un paciente diagnosticado clínicamente como iTTP que respondió a plasmaféresis y corticosteroides. Por ello, considerando el diagnóstico clínico, la especificidad fue del 100%.
-En 4 muestras positivas y 1 negativa para anticuerpos anti ADAMTS13 IgG, se observó un porcentaje de inhibición de la actividad CLIA>60% y 40%, respectivamente.

CONCLUSIONES:
El desempeño analítico de la prueba de ADAMTS13 CLIA fue muy bueno. Los resultados de esta corta serie de muestras permitieron confirmar informes previos relatados de una sensibilidad del 100% del ensayo CLIA para el diagnóstico de TTP, y también una alta especificidad.

Figura 1. Resultados de precisión (EP15A2) y Linealidad ADAMTS13 Actividad-CLIA

Tabla 1 Resumen de EP15A2 ADAMTS 13 en equipo BioFlash

	Nivel	CC (%)	CV_R%	s_R % (fab)	CV_{wl} %	s_{wl}% (fab)	Sesgo (%)	ET (%)	ETa (%)	BV Intra individuo (CV%)
ADAMTS 13 (%)	Normal VWF Control	94.6	4.3	4.5	8.7	9.2	3.1	20.2	27.6	12,7
	Low VWF Control	39.2	1.3	3.2	2.6	6.6	3.0	8.1	19.8	

Abreviaturas- CVr: coeficiente de variación intraensayo ; CVWL: coeficiente de variación intralaboratorio; SR y SWI: desempeño declarado po fabricante de repetitividad y precisión intermedia; TE: Error total calculado en la verificación; BV: variación biológica

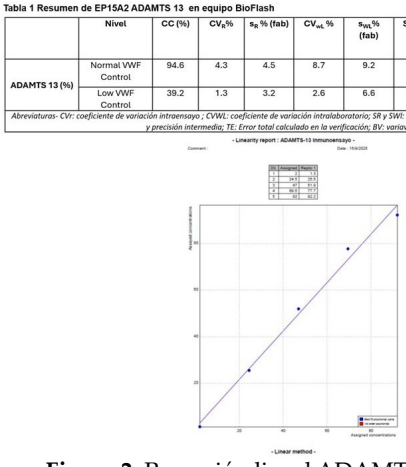
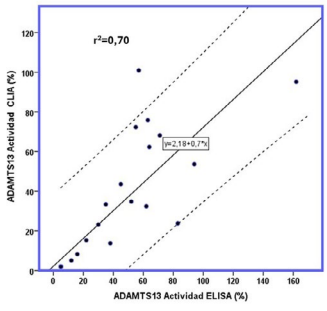


Figura 2. Regresión lineal ADAMTS13 actividad CLIA-ELISA



8333

Recaídas en Púrpura Trombocitopénica Trombótica Inmune (PTTi): Importancia de la monitorización de ADAMTS13.

Laboratorio Clínico

Gachassin A.[1], Marcone I.[2], Salerno Y.[1], Romañano V.[1], Santas M.[1], Marti A.[1], Ottobre M.[2], Provenzano M.[1], Arcienega G.[1]

[1] Hospital de alta complejidad El Cruce de Florencio Varela,
[2] Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Originalidad

La relevancia radica en la persistencia de la deficiencia severa de ADAMTS13 pese a múltiples líneas de tratamiento convencional y la importancia del monitoreo de ADAMTS13 como predictor de recaída. El enfoque novedoso consistió en el uso de obinutuzumab y, posteriormente, ciclosporina A para abordar la disociación clínico-bioquímica.

Introducción

La PTTi es una microangiopatía trombótica potencialmente fatal causada por autoanticuerpos dirigidos contra ADAMTS13. La recuperación enzimática es un objetivo terapéutico dado que la persistencia de ADAMTS 13 <10%, aun en remisión clínica, se vincula a alto riesgo de recaída.

Presentación de casos

Caso 1

Paciente femenina de 33 años con antecedente de PTTi diagnosticada en 2018, confirmada por ADAMTS13 <10% e inhibidor positivo. Recibió tratamiento con plasmaféresis, corticoides y rituximab, alcanzando remisión prolongada.

En octubre de 2024 presentó recaída clínica con actividad de ADAMTS13 <10% e inhibidor >104 UI/dL. Inició plasmaféresis diaria (35 sesiones), corticoides (1 mg/kg/día) y rituximab (4 dosis), persistiendo con exacerbaciones.

Posteriormente recibió bortezomib 1.3mg/m2 (9 dosis) sin respuesta satisfactoria, por lo que se indicó ciclofosfamida 1000 mg/m2 (2 dosis), logrando remisión clínica con persistencia de actividad de ADAMTS13 <10% e inhibidor de 160 UI/dL. Dado el elevado riesgo de recaída se roto a obinutuzumab (1.000 mg por 5 dosis). Actualmente, a pesar de mantenerse asintomática y en remisión clínica sostenida persiste con ADAMTS13 <10% e inhibidor: 37 UI/dL. Se inició ciclosporina (200/150 mg cada 12 horas) con el objetivo de mantener la estabilidad clínica y lograr la negativización del inhibidor.

Caso 2

Paciente femenina de 37 años con PTTi confirmada por actividad de ADAMTS13 <10% e inhibidor de 81 UI/dL, con antecedentes de ACV isquémico y trombosis venosa en 2024. Recibió tratamiento con plasmaféresis y rituximab. En marzo de 2026 presentó actividad de ADAMTS13 <10% y anticuerpos de 61,68 UI/dL, a pesar de tener recuentos de plaquetas normales recibió cuatro dosis preventivas de Rituximab. En junio de 2026 alcanzó remisión bioquímica con actividad de ADAMTS13 de 70,1% e inhibidor negativo (<12 UI/dL).

Discusión

La PTT refractaria constituye un desafío terapéutico por la persistencia de autoanticuerpos contra ADAMTS13.

La monitorización seriada de la actividad enzimática permite identificar pacientes con alto riesgo de recaída, incluso en ausencia de manifestaciones clínicas.

En estos casos, las opciones terapéuticas incluyen estrategias inmunosupresoras y tratamientos dirigidos a células plasmáticas.

Estos casos destacan la necesidad de un enfoque personalizado en el manejo de la PTTi, enfatizando la importancia del seguimiento de la actividad de ADAMTS13 como predictor de recaída.

8335

Diagnóstico y seguimiento de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT): experiencia de un hospital público en argentina.

Trombosis general

Ottobre Saborido M.[(1)], Perez Gomez M.[(1)], Caruso J.[(1)], Marcone I.[(1)]

[(1)] *Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica potencialmente mortal caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y daño isquémico multiorgánico. Su fisiopatología se basa en una deficiencia severa de ADAMTS13 (<10 UI/dl), que favorece la acumulación de multímeros ultralargos del factor de von Willebrand (vWF) y conduce a trombosis microvascular sistémica. Se clasifica en inmunomediada (PTTi) y congénita (PTTc). Dado que constituye una urgencia hematológica con elevada mortalidad en ausencia de tratamiento, el diagnóstico precoz mediante la determinación de la actividad de ADAMTS13 resulta fundamental para instaurar el tratamiento apropiado. De acuerdo con las recomendaciones de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), esta determinación debería realizarse dentro de las primeras 72 horas desde el inicio de los síntomas.

Objetivos: Describir una cohorte de pacientes con sospecha de deficiencia severa de ADAMTS13 estudiados en un hospital público de Buenos Aires.

METODOLOGÍA:

Estudio retrospectivo de 136 muestras procedentes de 78 pacientes (5–85 años) procesadas en el laboratorio del hospital entre enero de 2021 y abril de 2026 con diagnóstico de microangiopatía trombótica (MAT) primaria. La actividad de ADAMTS13 se determinó mediante un ELISA comercial (Technoclone®). En las muestras con actividad <20 UI/dl se evaluó la presencia de autoanticuerpos anti ADAMTS13 de isotipo IgG utilizando un ELISA comercial (Technoclone®).

RESULTADOS:

Se confirmó PTTi en 22 pacientes (28.2%) y PTTc en sólo un paciente (1.28%) (Gráfico 1). Las características demográficas se describen en el gráfico 2. La mortalidad en la cohorte PTTi fue 18.2%. Se realizó el seguimiento en 13 pacientes (56.5%). Del total de pacientes en seguimiento, 3 de ellos presentaron recaída. (clínica y bioquímica). En 2 pacientes la recaída clínica coincidió con la bioquímica (ADAMTS13<10UI/dl) mientras que 1 paciente sólo presentó recaída bioquímica.

CONCLUSIONES:

La entrega del resultado de actividad de ADAMTS13 de manera precoz presenta implicancias directas en la instauración del tratamiento de PTT tanto al diagnóstico como en recaídas. Aunque el recambio plasmático debe iniciarse ante sospecha clínica, la decisión de administrar Rituximab suele apoyarse en la confirmación bioquímica y se asocia a una mayor supervivencia. La detección de recaída bioquímica antes de la clínica subraya la necesidad de seguimiento periódico para permitir intervenciones tempranas, especialmente en entornos donde no está disponible caplacizumab. Las tasas observadas de prevalencia y mortalidad ponen de manifiesto la necesidad de centros especializados capaces de realizar análisis de actividad y búsqueda de autoanticuerpos para garantizar intervenciones oportunas y seguimiento a largo plazo.

Imagen Nº 1

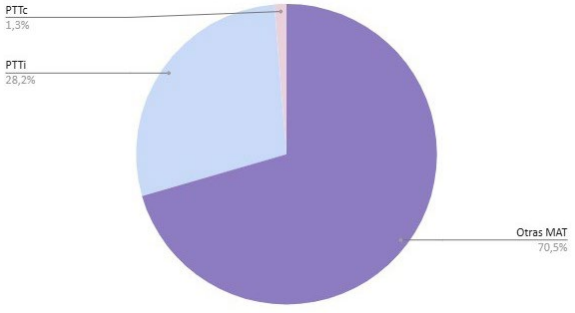
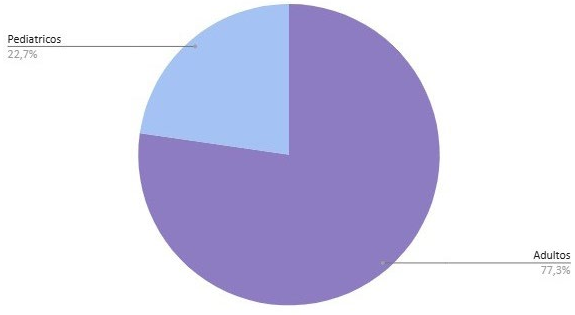


Imagen Nº 1



8343

Evaluación preliminar de Technoscreen® para la exclusión de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en pacientes con diagnóstico de microangiopatía trombótica (MAT)

Laboratorio, calidad y metodología

Ottobre Saborido M.[1], Caruso J.[1], Camacho A.[1], Marcone I.[1]

[1] *Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica poco frecuente y potencialmente mortal, asociada a una deficiencia severa de la actividad de ADAMTS13. Los métodos convencionales para su determinación, como FRET o inmunoensayos específicos, requieren varias horas y suelen estar disponibles únicamente en laboratorios especializados. TECHNOSCREEN® ADAMTS13 es una prueba de cribado semicuantitativa que permite excluir PTT en menos de 30 minutos.

Objetivo: Realizar una evaluación preliminar del desempeño de TECHNOSCREEN® ADAMTS13 como herramienta de screening para el diagnóstico de PTT.

METODOLOGÍA:

Se analizaron 21 muestras de plasma citratado sometidas a doble centrifugación, provenientes de solicitudes habituales de determinación de actividad de ADAMTS13. Las muestras, almacenadas a −70 °C, fueron evaluadas mediante TECHNOSCREEN® ADAMTS13 (Technoclone, Viena, Austria), ensayo basado en la incubación del plasma con un fragmento de factor von Willebrand y la detección inmunológica del sitio escindido por ADAMTS13. La intensidad colorimétrica obtenida es directamente proporcional a la actividad enzimática. Como método de referencia se utilizó TECHNOZYM® ADAMTS13 Activity ELISA (Technoclone), técnica cuantitativa empleada rutinariamente en el laboratorio. Los resultados del ensayo cualitativo fueron interpretados por tres operadores entrenados.

RESULTADOS:

Resultados: Cuatro muestras (19%) fueron excluidas debido a problemas analíticos durante la corrida. En las 17 muestras restantes se observó una concordancia global del 94,1% entre ambos métodos. Siete muestras (41,2%) presentaron actividad de ADAMTS13 ≤0,1 UI/mL y nueve (52,9%) actividad >0,1 UI/mL por ambas técnicas. Se registró una única discordancia (5,9%), correspondiente a una muestra clasificada como >0,1 UI/mL por el método cuantitativo y ≤0,1 UI/mL por TECHNOSCREEN®. No se observaron discordancias en sentido inverso (Tabla 1).

CONCLUSIONES:

Conclusiones: TECHNOSCREEN® ADAMTS13 mostró una elevada concordancia con el método cuantitativo de referencia, por lo que podría constituir una herramienta útil para el cribado inicial de PTT en laboratorios sin acceso a determinaciones cuantitativas. Su utilidad aumenta al combinarse con herramientas clínicas como los scores PLASMIC o francés. La interpretación visual de los resultados presenta dependencia del operador y los hallazgos compatibles con deficiencia de ADAMTS13 requieren confirmación mediante un método cuantitativo de referencia.

Tabla 1: Sub-categorización de test de screening vs cuantitativos

Categoría	A	B	C	D
TECHNOZYM® ADAMTS-13 activity ELISA (UI/ml)	≤0,1	>0,1	≤0,1	>0,1
TECHNOSCREEN® (UI/ml)	≤0,1	≤0,1	>0,1	>0,1
Muestras (N=17)	7	1	0	9

8179

Alteración en los parámetros de hemostasia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica expuestos y no expuestos a terapia de hipotermia.

Pediatria

Ortega M.[1], Castelbianchi P.[1], Luna V.[1], Zamory E.[1]

[1] *Nueva Maternidad Provincial "Brigadier Gral. Juan Bautista Bustos"*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La asfixia perinatal (APN) se define como la agresión producida al feto o al recién nacido (RN) en el momento del nacimiento por la falta de oxígeno y/o una perfusión tisular inadecuada. La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), es la principal causa de morbi-mortalidad en RN a término. Actualmente, la terapia de hipotermia (TH) es el estándar de tratamiento para la EHI moderada a grave. El monitoreo de la hemostasia es crítico durante este procedimiento debido a que tanto la EHI como la TH impactan negativamente en la actividad enzimática de los factores procoagulantes, así como en el recuento y la función plaquetaria. Objetivos: Comparar los cambios en APP%, KPTT y recuento de plaquetas en RN con EHI leve y moderado/grave. Describir estos cambios en RN que recibieron TH. Determinar qué parámetro es el mejor discriminador de gravedad.

METODOLOGÍA:
Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico. Se incluyeron 50 RN con EHI entre abril 2023 y abril 2025 que fueron divididos en GRUPO 1: EHI Moderada/grave con TH, GRUPO 2: EHI leve sin TH; durante cinco momentos: Basal, T1 (24h), T2 (48h), T3 (72h) y post TH. Se calcularon medianas, curvas ROC con AUC e IC (95%). Nivel de significancia: $p<0.05$.

RESULTADOS:
El GRUPO 1 presentó respecto al GRUPO 2, valores basales de APP significativamente menores (mediana 30% vs 47.5%) y KPTT prolongado (63 vs 44 segundos). Durante la TH, estos parámetros tendieron a normalizarse a partir de T3 y fuera de la TH. El recuento de plaquetas mostró una caída sostenida, contrastando con el ascenso en el GRUPO 2 (232 → 268 mil/uL). El KPTT basal fue el mejor discriminador de gravedad de EHI (AUC 0,977) seguido de APP basal (AUC 0,864), láctico (AUC 0,809), recuento plaquetario (AUC 0,734) y pH (AUC 0,667), todos con $p<0.05$.

CONCLUSIONES:
Los RN con EHI sometidos a TH presentaron un patrón coagulopático precoz y persistente, reflejando la alteración en la hemostasia asociado a la gravedad de la injuria por la APN. Esto refuerza la importancia del monitoreo sistemático de la coagulación que podría anticipar complicaciones hemorrágicas y guiar el manejo transfusional.

8192

SAF primario pediátrico: el rol del laboratorio en la estratificación del riesgo.

Pediatría

Monzon V. [1], Gonzalez F. [1], Lauría M. [1], Morell M. [2]

[1] Hospital de Niños de la Santísima Trinidad,
[2] Hospital Infantil Municipal

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: El síndrome antifosfolipídico (SAF) se define como una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por trombosis arteriales o venosas y/o trastornos obstétricos, asociados a la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (aPL): anticardiolipina (aCL), anti-β2glicoproteína I (aβ2GPI) y/o anticoagulante lúpico (AL).
Su presentación en pediatría representa aproximadamente un 3% del total de casos reportados de SAF. El objetivo de esta presentación es dar a conocer un caso de SAF primario en paciente pediátrico con trombosis venosa profunda extensa y triple positividad de aPL, destacando el rol del laboratorio en su diagnóstico y estratificación del riesgo trombótico.

Caso Clínico: Paciente masculino de 11 años de edad, previamente sano y con antecedentes de trombosis familiar sin diagnóstico constatado, acude a consulta al hospital refiriendo dolor en miembro inferior derecho y posterior edema de dos días de evolución. Ecografía Doppler informa que se observa trombosis ilíaca derecha completa con extensión a la femoral proximal. Estudios de laboratorio: hemograma, perfil tiroideo y metabólico, función renal y hepática normales. Serología infecciosa negativa. Estudio de autoinmunidad para exclusión de SAF secundario: ANA negativo. Pruebas basales de hemostasia: APP 66% (VR: 74 –110%), APTT 139.9 seg (VR: 30 – 44.5 seg), APTT + PN 88.0 seg (ICA: 34%), Fibrinógeno 510 mg/dL (VR: 200 – 400 mg/dL), AL positivo (dRVVT y APTT con sílice), IgG aβ2GPI 83 U/mL, IgG aCL 96 GPL. Estudios de trombofilia hereditaria (Proteína C, Proteína S, Antitrombina, Factor V Leiden, mutación protrombina G20210A, homocisteína): dentro de valores de referencia. Comienza tratamiento con enoxaparina por 7 días, luego rota a acenocumarol. A los 3 meses, posterior al evento agudo, se le realizan nuevamente estudios para SAF, siguiendo los lineamientos dados por la ISTH, observándose ANA negativo, Factor VIII cromogénico 109%, AL positivo, IgG β2GPI 72 U/mL, IgG CL 68 GPL. En la ecografía Doppler se observó persistencia de la oclusión en la luz vascular. Continúa tratamiento con anticoagulantes orales, reevaluando su continuidad a los 6 meses.

Discusión: En este paciente, la persistencia de los aPL a los 3 meses del evento agudo, siguiendo las guías de la ISTH, confirmó el diagnóstico y lo ubica en la categoría de alto riesgo. La determinación del FVIII mediante método cromogénico permitió descartar su elevación como factor de riesgo trombótico adicional. Este caso resalta la importancia de realizar estudios completos de laboratorio para aPL ante una trombosis venosa extensa no provocada en un paciente pediátrico.

8215

Deficiencia adquirida de factor XIII tras cirugía cardíaca pediátrica: relevancia diagnóstica de una causa infrecuente

Trombosis general

Gomez Pulla P. [1], Paz O. [1], Jobet E. [1], Aguirre N. [1], Zuñiga P. [2]

[1] *Red de Salud UC Christus,*
[2] *Red de Salud Uc Christus*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: La deficiencia adquirida de factor XIII es una causa infrecuente de hemorragia posoperatoria persistente. Dado que no suele alterar las pruebas convencionales de coagulación, su reconocimiento puede retrasarse y condicionar mayor morbimortalidad.

Presentación del caso: Paciente masculino de 3 años y 7 meses con hipoplasia de ventrículo izquierdo secundaria a atresia mitroaórtica, con antecedente de cirugía de Norwood y Glenn bidireccional, sin complicaciones hemorrágicas previas. Presentaba estenosis leve de la arteria pulmonar derecha, insuficiencia tricuspídea leve a moderada y dilatación moderada a severa de cavidades derechas. Fue sometido a cirugía de Fontan y permaneció con drenajes cardíacos y pleurales, además de ventilación mecánica. Evolucionó con hemorragia posoperatoria; las pruebas convencionales de coagulación evidenciaron alteración de TP y TTPA, por lo que recibió soporte transfusional y ácido tranexámico, sin respuesta satisfactoria. Se solicitó tromboelastografía (TEG), que evidenció lisis del coágulo (LY30) de 62,6%. Ante estos hallazgos y la persistencia del sangrado, se midió la actividad de factor XIII (FXIII), con resultado de 7%, compatible con deficiencia adquirida. En el seguimiento posterior, en relación con la mejoría de su estado cardiológico y de sistemas, el paciente evolucionó con ascenso progresivo de FXIII y normalización del TEG.

Discusión. El factor XIII interviene en la estabilización del coágulo mediante el entrecruzamiento de la fibrina y el aumento de su resistencia a la fibrinólisis. Su deficiencia puede manifestarse con sangrado persistente o retardado, incluso con tiempos de coagulación normales, lo que dificulta el diagnóstico oportuno. En este caso, la hemorragia posoperatoria persistente y la alteración marcada de LY30 en la tromboelastografía motivaron el estudio específico, que permitió orientar el abordaje terapéutico.

Como conclusión destacamos que en cirugía cardíaca pediátrica con hemorragia posoperatoria persistente y pruebas convencionales no concluyentes, la deficiencia adquirida de factor XIII debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial, especialmente si persisten alteraciones en la tromboelastografía. Su pesquisa oportuna puede modificar la conducta terapéutica y disminuir las complicaciones asociadas a hemorragia mayor.

Imagen Nº 1. Tromboelastografía que demuestra alteracion LY30

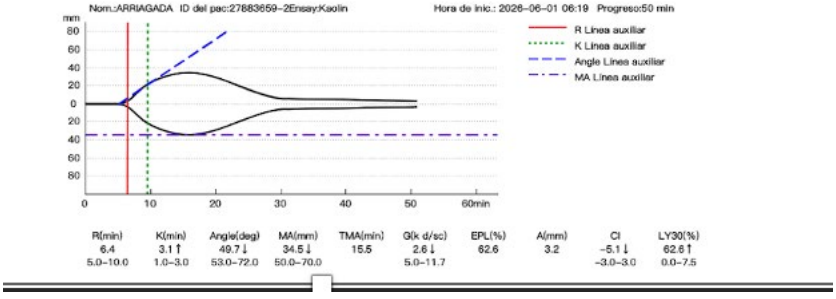
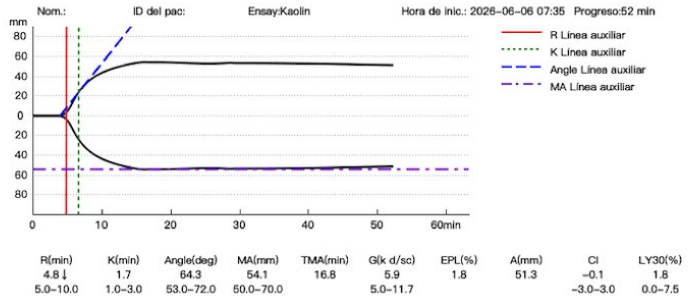


Imagen Nº 2. Tromboelastografía con recuperación de Factor XIII



8218

Eficacia de la L-arginina para reducir el uso de opioides en pacientes pediátricos hospitalizados con dolor vasooclusivo por enfermedad de células falciformes: una revisión sistemática y metaanálisis

Pediatría

Michalczuk Barzon F. [1], Ferreira Jasmineiro Pitanga J. [1], Bastos Faller Y. [1], Rocha Dantas C. [1]

[1] *Universidad de Buenos Aires*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La enfermedad de células falciformes (ECF) se caracteriza por alteraciones estructurales y funcionales de la hemoglobina, lo que resulta en un estado procoagulante. Una de las complicaciones agudas más frecuentes es el episodio vasooclusivo (EVO) doloroso, una de las principales causas de hospitalización en niños. La terapia estándar presenta limitaciones y no existen fármacos aprobados que se dirijan específicamente a la resolución del EVO agudo. Múltiples ensayos clínicos han evaluado el potencial terapéutico de la L-arginina; sin embargo, su eficacia sigue siendo incierta.
El objetivo del estudio es evaluar la eficacia de la L-arginina como adyuvante ahorrador de opioides de la terapia estándar para el EVO en pacientes pediátricos en comparación con placebo.

METODOLOGÍA:
Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Embase y Cochrane hasta junio de 2026. Los estudios elegibles incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la terapia adyuvante con L-arginina para el EVO en pacientes pediátricos con ECF, con datos extraíbles de uso de opioides, tiempo hasta la resolución de la crisis (TRC), escalas de dolor, duración de la estancia hospitalaria (DEH) y eventos adversos (EA). Las variables continuas se combinaron como diferencias de medias (DM) con intervalos de confianza (IC) del 95%, y las variables binarias como odds ratios (OR) con IC del 95% utilizando un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad se cuantificó con I^2. Los análisis se realizaron en Review Manager 5.4.1.

RESULTADOS:
En pacientes pediátricos con ECF hospitalizados por EVO, la terapia adyuvante con L-arginina no redujo significativamente el consumo de opioides (DM -0.76; IC del 95%: -2.02, 0.51; p=0.24; I^2=74%). Asimismo, no se observaron diferencias significativas respecto a las escalas de dolor (DM -0.92; IC del 95%: -2.95, 1.10; p=0.37; I^2=77%), la DEH (DM -0.74; IC del 95%: -1.85, 0.36; p=0.19; I^2=79%), o el TRC (DM -13.74; IC del 95%: -29.92, 2.45; p=0.10; I^2=0%). En términos de seguridad, la L-arginina no se asoció con diferencias significativas en los EA (OR 1.04; IC del 95%: 0.51, 2.13; p=0.91; I^2=0%) ni en los EA graves (OR 0.64; IC del 95%: 0.18, 2.24; p=0.48; I^2=24%).

CONCLUSIONES:
En conclusión, al incorporar el ensayo de fase III, la L-arginina no redujo significativamente el uso de opioides, contrariamente a las fases previas. No obstante, mantuvo un perfil de seguridad favorable con una tendencia clínica hacia un TRC más corto. Se requieren estudios con mayor muestra para identificar subgrupos beneficiados y reevaluar estos desenlaces.

Imagen Nº 1. Forest plot del efecto de la L-arginina en el consumo total de opioides (mg/kg). Solo los estudios con datos cuantitativos extraíbles se incluyeron en el análisis agrupado.

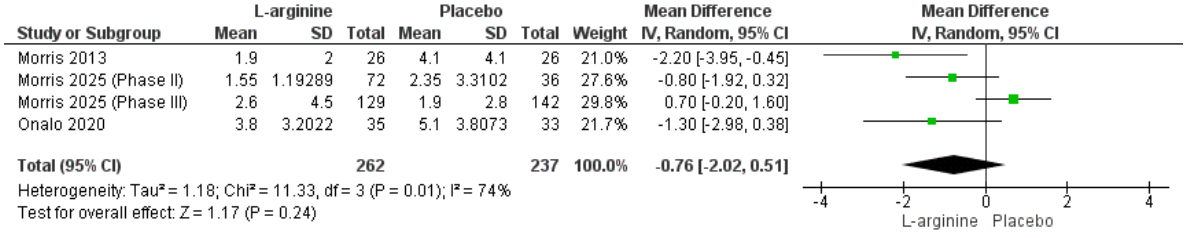
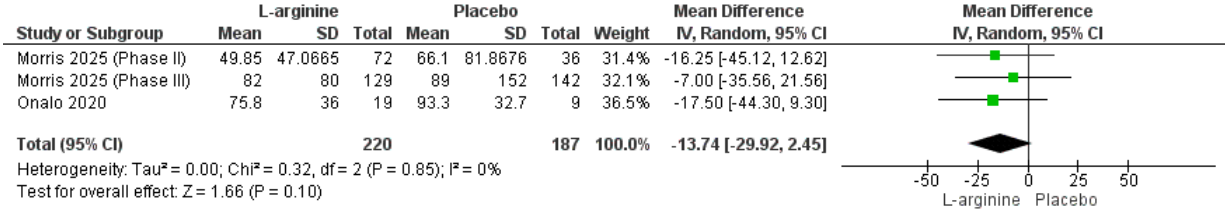


Imagen Nº 2. Forest plot del efecto de la L-arginina en el tiempo hasta la resolución de la crisis (horas).



8222

Inhibidor lúpico asociado a evento hemorrágico en pediatría

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Rico Y. [1], Saab L. [1], Ortigosa A. [1], Pessina L. [1], García C. [1], Ruiz C. [1]

[1] *HIAEP Sor Maria Ludovica*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:
INTRODUCCION: El termino anticoagulante lúpico (AL) comprende un grupo heterogéneo de anticuerpos responsables de la prolongación de los test de coagulación dependientes de fosfolípidos. En niños se asocia fundamentalmente a procesos infecciosos, enfermedades autoinmunes, cáncer o suelen ser transitorios.

Cuando la presencia de AL se asocia a hipoprotrombinemia da lugar al síndrome de anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia (SAL-HPT), una entidad rara que se presenta con mayor frecuencia en niños luego de cuadros infecciosos y que en algunas ocasiones puede dar lugar a complicaciones hemorrágicas severas.

CASO CLÍNICO: Presentamos el caso de una niña de 5 años, que ingresa a la guardia de nuestro hospital por presentar múltiples hematomas a predominio en miembros inferiores. Como antecedente, la semana previa había cursado un cuadro febril, asociado a vómitos y diarrea. Al ingreso, los estudios de laboratorio revelaron aumento de las transaminasas y coagulograma alterado: CONCENTRACION DE PROTROMBINA (TP): sin coagulación, TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO (APTT): sin coagulación. Se solicita tromboelastograma por guardia, donde el ct del INTEM EXTEM Y FIBTEM daban prolongados, por lo que se administra plasma fresco y se repite el trombolestograma continuando alterado. Al día siguiente se solicita nuevamente un coagulograma: TP 23%, QUE CORRIGE CON PLASMA NORMAL y APTT SIN COAGULACION QUE NO CORRIGE CON PLASMA NORMAL, FIBRINOGENO Y DIMERO D dentro de los parámetros normales. Se dosan factores de vía extrínseca y vía final común (factores: VII-V-X-II), arrojando valores normales salvo el dosaje del factor II (8%) y se investiga la presencia de inhibidor tiempo y temperatura dependiente e inhibidor lúpico siendo este último positivo. Con estos resultados se logra establecer el diagnostico de síndrome anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia y luego de iniciar tratamiento con corticoides la niña evoluciona favorablemente.

DISCUSIÓN: En 1960 se publicó por primera vez la asociación de AL con episodios hemorrágicos en una niña de 11 años que cursaba con LES y hemorragia severa. A partir de ese momento varios autores han reportado casos en niños menores de 17 años luego de infecciones virales asociadas o no a enfermedades autoinmunes.
El déficit de protrombina se debe a la presencia de anticuerpos anti factor II que si bien no alteraran su actividad coagulante generan su deficiencia por depuración acelerada de complejos antígeno- anticuerpos por el sistema reticuloendotelial.
Debemos destacar la importancia de sospechar este síndrome en pacientes pediátricos con manifestaciones hemorrágicas, sin antecedentes de sangrado, con TP Y APTT alterados asociados a la detección conjunta de AL.

8298

Infarto agudo de miocardio como presentación de síndrome antifosfolipídico (SAF) en pediatría

Pediatría

Juffe J. [1], Maculan A. [2], Brodsky L. [2], Basile C. [2], Martinez G. [2], Ackermann J. [2], D' aloi K. [2]

[1] *Hospital General de Niños Pedro Elizalde,* [2]

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: El infarto agudo de miocardio (IAM) en pediatría es infrecuente. Presenta una incidencia anual en adolescentes de 6.6 casos por millón. Ante su presencia hay que descartar ciertas entidades: valvulopatías, enfermedad de Kawasaki, anomalías de coronaria izquierda, posquirúrgicos de cardiopatías complejas, miocarditis, pericarditis, hiperlipidemias familiares severas, trombofilia adquirida o hereditaria. Se sabe que las trombosis arteriales se encuentran más asociadas al SAF primario y en edades más tempranas. Desde el aspecto cardiológico el SAF puede presentar lesiones en la válvula mitral.

Desarrollo: Paciente de 4 años que en julio de 2021consulta por palidez de una semana de evolución y fiebre. Presenta hemograma con Hemoglobina 2.2 gr/dl, reticulocitos corregidos 2.3% y Coombs positiva realizándose diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune (AHAI). Se indica pulsos de metilprednisolona 1 mg/kg/día por dos días y continúa con meprednisona 2mg/kg/día. A la semana de su ingreso inicia con precordialgia con irradiación a miembros superiores. Se solicita electrocardiograma que evidenció isquemia miocárdica y laboratorio: troponina 17758 ng/ml, CPK MB 70 U/L, CPK 380 U/L, Hb 5.2 gr/dl. En el ecocardiograma se observa miopericarditis, derrame pericárdico, mala función ventricular izquierda con poco engrosamiento posterior y diámetros sistólico de VI dilatado. Con el diagnóstico de IAM se inicia estudio para trombofilia, presentando anticoagulante lúpico positivo, Ac PT/fosfatidilserinaserina IgG positiva, anti cardiolipinas y B2 glicoproteínas IgM e IgG positivas. Se repite a las 12 semanas, persistiendo positivas asumiendo el cuadro como SAF triple positivo. Inicia anticoagulación con enoxaparina 1mg/kg/dosis y ácido acetil salicílico 100 mg. A 5 años del diagnóstico continua tratamiento anticoagulante con acenocumarol y con resolución de su AHAI (persiste con prueba de Coombs directa positiva), a nivel cardiológico permanece con dilatación de VI con disfunción ventricular izquierda. Persiste con Ac triple positivos sin clínica ni laboratorio de enfermedad reumatológia/inmune.

Conclusión: El SAF es un desorden autoinmune caracterizado por trombosis a nivel arterial, venosa o capilar. Incidencia en pediatría es 0.2 cada 100.000 habitantes. El IAM en pediatría es excepcional pero ante un paciente con signos clínicos claros, es necesario realizar los estudios pertinentes para descartar las posibles etiologías, siendo uno de ellos la determinación de anticuerpos para SAF. Está descripta la disfunción miocárdica dentro de SAF catastrófico, pero nuestra paciente no cumple con estos criterios según la clasificación EULAR/ACR 2023. El IAM puede ser la presentación inicial del SAF en adultos, pero raramente se presenta en pediatría y se requiere un alto índice de sospecha diagnóstica.

8307

Púrpura trombocitopénica trombótica y lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso en pediatría

Trombosis general

Geist Y. [1], Gosis R. [1], Nappe J. [1], Maiocchi M. [1], Mendez V. [1], Piñero A. [1], Perez Gomez M. [1], Ottobre M. [1], Marcone I. [1]

[1] *Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: Las microangiopatías trombóticas (MAT) se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño orgánico, requiriendo tratamiento precoz por su alta morbimortalidad. En pediatría, la principal causa es Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) asociado a infección y, menos frecuente, SUH asociado a alteraciones en el complemento y Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), cuya diferenciación temprana es crucial por sus implicancias terapéuticas. La PTT se asocia a deficiencia severa de ADAMTS13 pudiendo estar mediada por autoanticuerpos (PTTi). Asimismo, enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico (LES) puede desencadenar MAT secundaria o vincularse a PTTi.

La asociación PTTi-LES, aunque infrecuente, plantea un desafío diagnóstico, no sólo por lo ya mencionado sino también por la posible superposición clínico-bioquímica entre ambas. Así, la determinación de la actividad de ADAMTS13 resulta fundamental.

Presentación del caso: Paciente femenina de 15 años previamente sana que se presentó con fiebre, debilidad generalizada, mareos, cefalea, visión borrosa, diarrea y serositis cardiaco-abdominal. Los resultados de laboratorio se muestran en Tabla 1.

Se evidenció anemia hemolítica severa con esquistocitos y trombocitopenia marcada, pruebas de coagulación y función renal conservadas. Esto, junto con sus datos demográficos y clínicos, orientó a PTT motivando al estudio de actividad de ADAMTS13 y autoanticuerpos asociados (Tabla 2).

Frente a estos resultados, se estableció el diagnóstico de PTTi, iniciándose plasmaféresis y tratamiento con Rituximab. En paralelo, a pesar de la falta de signos clásicos de LES, el cuadro de MAT en paciente adolescente femenina con citopenias severas y poliserositis llevó a la interconsulta con reumatología.

El estudio inmunológico evidenció FAN positivo en altos títulos con anticuerpos Anti-Sm/Anti-RNP y severa hipocomplementemia, confirmando LES activo asociado. Por otra parte, se descartó la presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidos.

La paciente evolucionó favorablemente, requiriendo cuatro plasmaféresis para lograr recuperación hematológica, con normalización mantenida de ADAMTS13 en seguimientos periódicos posteriores. Actualmente, continúa en remisión y tratamiento por LES.

Discusión

Las MAT en pediatría representan un desafío para el diagnóstico diferencial entre PTT, SUH y formas secundarias a otras patologías. Este caso enfatiza la importancia de integrar evaluación clínica y estudios específicos como la actividad de ADAMTS13 para el abordaje diagnóstico-terapéutico en escenarios complejos de superposición entre PTTi y LES. En nuestro hospital desde 2000 al 2025 se diagnosticaron 302 pacientes con LES, 3 desarrollaron MAT y sólo uno de ellos PTTi. Aunque la concomitancia de ambas es poco frecuente, su solapamiento clínico sugiere la consideración de una patología reumatológica subyacente, destacando la importancia del abordaje multidisciplinario.

Tabla 1. Resultados de laboratorio.

Parámetro	Resultado	Intervalos de referencia
Hemoglobina (g/dL) Mindray BC6800 Plus	5.3	11.5 - 15.0
Hematocrito (%) Mindray BC6800 Plus	16	31.0 - 47.0
VCM (fL) Mindray BC6800 Plus	84	81 - 96
Reticulocitos (%) Mindray BC6800 Plus	13.28	0.82 - 2.44
Eritroblastos (%) Mindray BC6800 Plus	37	0
Observaciones Serie Roja	Moderada poiquilocitosis Esquistocitos 10% Moderada policromatofilia	
Leucocitos (mil/mm3) Mindray BC6800 Plus	15.5	4.5 - 13.0
Plaquetas (mil/mm3) Mindray BC6800 Plus	6	150 - 450
Creatinina (mg/dL) Cobas C501	0.59	0.51 - 0.95
LDH (UI/L) Cobas C501	2195	≤ 250
TP (%) Stago STAR Evolution	73	70 - 120
RIN	1.29	
APTT (seg) Stago STAR Evolution	33	26 - 45
Prueba de Coombs	Negativa	
Toxina Shiga PCR en tiempo real	No detectable	

Tabla 2. Resultados de Actividad de ADAMTS13 y anticuerpos asociados

Parámetro	Resultado	Interpretación
Actividad ADAMTS13 ELISA cromogénico	<0.1 UI/mL	Deficiencia severa
Anticuerpos IgG anti ADAMTS13 ELISA	72 U/mL	Positivo (>15 U/mL)

8072

Determinación del Intervalo o Valor de referencia (VR) de plaquetas y Volumen plaquetario medio (VPM) en adultos mayores.

Plaquetas

Di Loreto V. [1], Fermoselle J. [2], Romero M. [1], Masetelle M. [1], Oneto A. [1]

[1] *LACba - TCba,*
[2] *LACba -TCba*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
INTRODUCCION
El intervalo o valor de referencia (VR) convencional para el recuento plaquetario (150.000–400.000/mm³) podría no representar adecuadamente a la población adulta mayor, en la cual observamos recuentos fisiológicamente inferiores. Esto puede conducir al sobrediagnóstico de trombocitopenia y a la realización de estudios complementarios innecesarios.
Se reportan en bibliografía escasos VR para adultos mayores, debido a la dificultad que presenta establecer dichos valores en estos grupos etarios.
OBJETIVO
Nos propusimos determinar VR de plaquetas y VPM en nuestro laboratorio en una población de adultos mayores.

METODOLOGÍA:
MATERIALES Y METODOS
Se incluyeron 586 pacientes mayores de 70 años que concurrieron al laboratorio entre octubre 2025 y abril 2026 por un control rutinario de salud. Los pacientes fueron divididos en cuatro grupos (n>120): M0 (hombres 70–79 años), M1 (hombres ≥80 años), F0 (mujeres 70–79 años) y F1 (mujeres ≥80 años).
Se excluyeron pacientes con patologías que afecten directamente al recuento plaquetario, como así también cualquier otro diagnóstico excepto hipertensión arterial y dislipemia, que consideramos fisiológicas en este grupo etario. Se excluyeron pacientes que presentaran parámetros bioquímicos de inflamación elevados, como así también glucosa, lípidos, hepatograma, urea, creatinina, coagulograma, leucocitos, hemoglobina, vitamina B12 y perfil de hierro fuera de los VR; así como también pacientes previamente irradiados y con cualquier medicación excepto antihipertensivos e hipocolesterolemiantes.
El recuento plaquetario y el VPM se determinaron mediante un analizador ADVIA 2120 (Siemens).
La normalidad poblacional se evaluó con el test Shapiro-Wilk y los VR en los 4 grupos se establecieron mediante el método no paramétrico de percentiles 2.5–97.5.
Se evaluó si presentaban diferencias significativas entre ellos y con el VR actual para mayores de 18 años.

RESULTADOS:

Los recuentos plaquetarios fueron significativamente inferiores a los convencionalmente aceptados para la población general, especialmente en varones. Los VR para plaquetas (×10³/mm³) fueron: M0 137–344, M1 113–298, F0 149–350 y F1 140–306. Se observaron diferencias significativas entre sexos y edad ($p<0.05$). Los VR de VPM fueron similares en todos los grupos, (7.6-10.9 fl), sin diferencias clínicamente relevantes según sexo o edad y con el VR utilizado.

CONCLUSIONES:
Los adultos mayores presentan recuentos plaquetarios fisiológicamente inferiores respecto a la población general, especialmente los varones mayores de 80 años. El uso de VR convencionales puede sobrediagnosticar trombocitopenia. Se recomienda utilizar VR de plaquetas ajustados por edad y sexo en adultos mayores, mientras que los VR convencionales de VPM continúan siendo clínicamente aplicables.

8178

Intervalo de referencia de la fracción de plaquetas inmaduras en Sysmex XN 2000 en una población de Latinoamérica

Plaquetas

Palacio M.(1), Medina M.(1), Borgo L.(1), Solari J.(1), Parras J.(1)

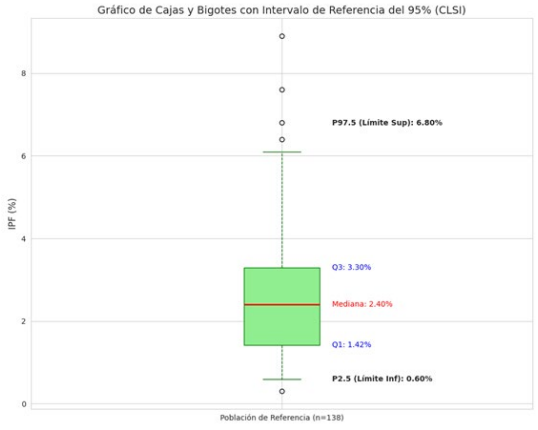
(1) *Instituto de Cardiología de Corrientes*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
INTRODUCCIÓN: La fracción de plaquetas inmaduras (IPF) mide plaquetas reticuladas que contienen mayor ARN residual, y son inmaduras y metabólicamente más activas. Es útil para evaluar trombocitopenias de etiología desconocida, diferenciar la destrucción periférica de la hipoproducción medular, y monitorear la recuperación hematopoyética post-quimioterapia o trasplante. Posee además valor diagnóstico y pronóstico en enfermedad cardiovascular y síndrome coronario agudo. Al no existir publicaciones de intervalos de referencia (IR) en población latinoamericana y dado que los diferentes métodos analíticos no son intercambiables, es fundamental establecer rangos propios y validados según la guía EP28-A3c del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).
OBJETIVO: Determinar el IR de la IPF en la población adulta sana del Instituto de Cardiología de Corrientes.
HIPÓTESIS: El IR de la IPF en la población local presenta valores más bajos que el proporcionado por el fabricante.

METODOLOGÍA:
Diseño transversal y prospectivo. Se seleccionaron 138 muestras de donantes sanos evaluados mediante encuesta clínica; 78 fueron hombres (56%), con edades entre 18 y 65 años. Se aplicaron criterios de exclusión estrictos (diabetes, hipertensión, anemia, tabaquismo, infecciones, cirugías recientes, enfermedad cardíaca, tiroidea o autoinmunes, alcoholismo, trombocitopenias o uso de medicación). Las muestras se procesaron en un analizador Sysmex XN 2000 dentro de las 3 horas post-extracción. De acuerdo con la guía CLSI, se utilizó estadística no paramétrica (percentiles 2.5 y 97.5) para el cálculo del IR y la prueba de Mann-Whitney U para evaluar diferencias por sexo.

Figura 1: IR de IPF local calculado a partir de IC: 95%.



RESULTADOS:
El IR unificado para la IPF (intervalo de confianza del 95%) se estableció en 0.60 - 6.80%. El análisis por sexo no mostró diferencias estadísticamente significativas p = 0.8248, permitiendo consolidar un rango único.

DISCUSIÓN: El IR obtenido presentó una menor amplitud y valores más bajos en comparación con el rango del fabricante. Al contrastar con la literatura internacional, los valores locales fueron significativamente menores que los reportados en Europa (España, Reino Unido y Dinamarca), exhibiendo una mayor similitud con poblaciones asiáticas.

CONCLUSIONES:
Se estableció el primer IR de IPF para nuestra región. Este nuevo rango es más específico para la población local que el provisto por el fabricante, lo que optimiza la utilidad clínica y la interpretación de este biomarcador en la práctica médica regional.

Tabla 1: IR de los IPF locales e internacionales según equipos y población.

Primer Autor	Población	N° muestras	Equipo	IPF%
Roche			Sysmex XN 2000	1.60 - 9.60
Palacio, M	Corrientes, Arg	138	Sysmex XN 2000	0.60 - 6.80
Imperiali, CE	España	153	Sysmex XN 2000	1.60 - 9.60
Ali, U	Reino Unido	2366	Sysmex XN-10	1.60 - 10.1
Joergensen, MK	Dinamarca	1674	Sysmex XE 5000	1.3 - 9.0
Ko, YJ	Asia	2104	Sysmex XN	1.0 - 7.3

8255

Fracción inmadura de plaquetas como predictor de engraftment plaquetario en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Plaquetas

Ubize N.[1], Msstrulli M.[1], Carreras M.[1], Bertoncin A.[1], Vila Melo M.[1], Dalto G.[1], Muryan A.[1], Stemmelin G.[1]

[1] *Hospital Británico*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Evaluar la IPF como biomarcador predictor del engraftment plaquetario en pacientes con TCPH y determinar umbrales específicos de IPF que puedan predecir esta recuperación.

METODOLOGÍA:
Se llevó a cabo un estudio retrospectivo que incluyó a 18 pacientes adultos consecutivos sometidos a TCPH, de los cuales 8 fueron alogénicos y 10 autólogos. La IPF se midió utilizando citometría de flujo (analizador Sysmex XN-1000) desde el día 0 del trasplante hasta el engraftment de plaquetas, definido como recuento de plaquetas ≥20000/µL sin transfusiones durante 7 días.1 Se utilizaron 20 adultos sanos para verificar el rango normal (1.0-7.3%). El análisis estadístico se realizó mediante análisis de curva ROC y test de Mann-Whitney.

RESULTADOS:
En el 75% de los pacientes con TCPH alogeneicos (6/8) y en el 100% de los autólogos (10/10), la IPF aumentó en los días post TCPH con respecto al día 0. La IPF media en el período previo al engraftment fue de 4.1% en TCPH alogeneicos y de 3.3% en autólogos, ascendiendo a 5.4% y 7.5% respectivamente en los días correspondientes al engraftment y posteriores. El aumento de la IPF se produjo entre 7 y 20 días antes del engraftment en alogeneicos (media= 13 días), y entre 1 y 8 días antes en autólogos (media= 4 días). El análisis de curva ROC demostró que un valor de IPF ≥ 4.8% (AUC: 0.806) en TCPH autólogos y ≥2.7% en alogeneicos (AUC: 0.696) predice la recuperación plaquetaria. La sensibilidad y especificidad fueron del 68% y 85% para TCPH autólogos, y del 100% y 53% para TCPH alogeneicos respectivamente. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los días sin y con engraftment, tanto en autólogos (mediana: 2.8% vs 6.6%; U=312, P<0.001) como en alogeneicos (mediana: 2.5% vs 5.1%; U=606, p=0.002, evaluada mediante el test de Mann Whitney.

CONCLUSIONES:
La IPF demostró ser un predictor eficaz de la recuperación plaquetaria en pacientes con TCPH autólogos y alogénicos, permitiendo considerar esta determinación como herramienta no invasiva para la optimización del uso de transfusiones de plaquetas. Está en marcha un estudio prospectivo para validar estos hallazgos.

Tabla 1. Características de pacientes. Fracción inmadura de plaquetas como predictor de engraftment en TCHP

Tabla 1. Características de pacientes. Fracción inmadura de plaquetas como predictor de engraftment en TPH		
	Alogénico Media (rango)	Autólogo Media (rango)
n	8	10
Mediana edad, años, rango	38 (18-58)	54 (26-66)
Sexo (F/M)	6/2	5/5
Enfermedad		
LMA	1	0
LLA	2	0
LH	1	1
LNH	0	2
LT	0	1
HPN	1	0
AA	1	0
LMMC	1	0
LA fenotipo mixto	1	0
MM	0	6
Fuente		
SP	7	10
MO	1	0
Tipo de donante		
Hermano HLA idéntico	3	0
No relacionado HLA idéntico	2	0
Haploidéntico	3	0
Autólogo	0	10
Régimen condicionante		
TBI based (+- Cy/Flu/ATG)	5	0
Bu + Flu (+- Cy)	3	0
Melfalan	0	6
BEAM	0	3
CBV	0	1
Profilaxis de EICH		
CyPT + CSA + MMF (+- ATG)	3	0
ATG + CSA + MTX	3	0
ATG + CyPT + CSA + MMF	1	0
Cy POST+FK/MMF	1	0
IPF, número de mediciones	n=110	n=96
IPF% media	4.21 (0.2 - 11.7)	4.40 (0.2 - 19.4)
IPF% basal	4.44 (0.9 - 11.7)	3.55 (2.0 - 6.7)
IPF% media sin engraftment	4.13	3.33
IPF% con engraftment	5.4	7.5
Días de inicio de aumento de IPF, min	7 (1 - 21)	9 (2 - 13)
Días de inicio de aumento de IPF, max	13 (7 - 20)	4 (1 - 8)
Días de seguimiento	26 (17 - 36)	15 (11 - 23)
Media de recuento de plaquetas (µL)	44654 (1000 - 184000)	53326 (3000 - 245000)
Engraftment de plaquetas (días)	20 (13 - 28)	12 (9 - 15)

M: masculino, F: femenino, AA: anemia aplásica, HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna, LH: linfoma de Hodgkin, LLA: leucemia linfoblástica aguda, LMA: leucemia mieloblástica aguda, LNH: Linfoma No Hodgkin, LMMC: Leucemia Mielomonocítica Crónica, LA: Leucemia Aguda, MM: mieloma múltiple, SP: sangre periférica, MO: médula ósea, Cy: ciclofosfamida, TBI: irradiación corporal total, Flu: fludarabina, Bu: busulfan, ATG: timoglobulina antitimocito, CSA: ciclosporina, MMF: micofenolato de mofetilo, CyPT: ciclofosfamida post trasplante, FK: tacrolimus, MTX: metotrexate, BEAM: BCNU+etopósido+arabinósido de citocina+melfalán: CBV:ciclofosfamida+BCNU+etopósido.

8263

De la medicina popular a la evidencia in vitro: efecto antiplaquetario de extractos de "Zarzaparrillas" nativas

Plaquetas

Herrera M.[1], Dobrecky C.[2], Aguelo I.[2], Aguirre S.[1], Monserrat V.[1], Raimondi R.[1], Ricco R.[2], Gentilcore F.[1], Romañano V.[1], Scazziota A.[1], Pons S.[1]

[1] *Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. INFIBIOC,*
[2] *Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La medicina popular se ha caracterizado por utilizar distintos extractos vegetales con fines terapéuticos. Entre dichas plantas se encuentran las "Zarzaparrillas", dentro de las cuales se destacan Muehlenbeckia sagittifolia (Polygonaceae) (MS) y Smilax campestris (Smilacaceae) (SC). Objetivo: estudiar la composición fitoquímica de estas especies y su efecto sobre la agregación plaquetaria.

METODOLOGÍA:
Se recolectaron partes aéreas de MS y SC, y se secaron en condiciones controladas para evitar la degradación térmica de sus compuestos. Se elaboraron tinturas hidroalcohólicas al 20% p/V con etanol al 70°, que fueron maceradas durante 15 días. Estos extractos fueron secados y resuspendidos en DMSO 1%. Para el análisis fitoquímico se empleó un cromatógrafo líquido de alta resolución con gradiente de ácido fórmico 0,1%: metanol.
Para el análisis de la actividad antiagregante se obtuvo sangre de 15 voluntarios sanos que no habían consumido fármacos antiagregantes por al menos una semana. La actividad plaquetaria se evaluó con un agregómetro de transmitancia de luz (AggRAM, Helena Laboratories). Se realizaron diluciones seriadas (0,5% a 10%) de las tinturas con el plasma rico en plaquetas (PRP). Los agonistas utilizados fueron ácido araquidónico (AA) 0,5 mM, ADP 2 µM y Adrenalina (ADR) 5 mM.

RESULTADOS:
Los resultados cromatográficos demostraron la presencia de catequina y 3-O-glicosidos de quercetina, en distintas concentraciones, en ambas especies.
MS demostró una potente actividad antiplaquetaria dosis dependiente con todos los agonistas incluso en diluciones bajas. En cambio, SC demostró una inhibición de la agregación plaquetaria significativa pero sólo en las diluciones más altas (5% y 10%). Tabla 1.

CONCLUSIONES:
MS demostró mayor capacidad antiplaquetaria en las distintas vías de activación estudiadas. Se ha descripto que tanto catequina como quercetina tienen capacidad de inhibir la agregación plaquetaria. Su presencia en las especies estudiadas puede asociarse con el efecto antiplaquetario observado in vitro. Las distintas concentraciones de los mismos en cada especie pueden ser la causa de la diferencia en el comportamiento inhibitorio.

Tabla 1: Efecto de las tinturas de SC y MS sobre la agregación plaquetaria. (**): p < 0,01; (***): p < 0,001 comparado con basal. ns: no significativo. Los datos se expresan como media y DE (n = 15). El efecto de cada dilución sobre la agregación plaquetaria se comparó frente al valor basal mediante ANOVA de una vía para medidas repetidas.

		AGREGACIÓN PLAQUETARIA (%)					
			DILUCIONES (%)				
AGONISTA	ESPECIES	BASAL	10	5	2,5	1	0,5
AA (0,5 mM)	SC	84,5±3,2	25±2,0***	50±2,3**	79,5±3,1 (ns)	77,5±3,3 (ns)	83±2,9 (ns)
	MS	84,5±3,2	5,1±1,1***	6,0±1,9***	7,0±1,4***	10,0±1,0***	33,5±1,9**
ADP (2 µM)	SC	80,0±2,6	3,0±0,5***	25±2,3***	77±3,0 (ns)	74±3,5 (ns)	84±3,6 (ns)
	MS	80,0±2,6	2,0±0,5***	3,5±0,9***	5,0±0,9***	5,5±0,8***	15,5±1,5***
ADR (5 mM)	SC	76,0±1,9	1,3±0,4***	35±2,7**	73,7±2,9 (ns)	66±2,9 (ns)	79,5±3,4 (ns)
	MS	76,0±1,9	2,2±0,3***	7,8±1,3***	6,7±0,8***	13,5±0,6***	31,0±2,2***

8266

Validación del ensayo de liberación de adenosin trifosfato (ATP) mediante lumi-agregometría plaquetaria

Plaquetas

Lopez M.[1], Berger C.[1], Volpe Speranza J.[2], Braica M.[2], Malleville Lahurcada J.[2], Díaz B.[2], Martinuzzo M.[1]

[1] *Laboratorio Central y Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires,*
[2] *Laboratorio Central del Hospital Italiano de Buenos Aires*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

Introducción: La cuantificación de ATP liberado desde los gránulos densos plaquetarios es una técnica utilizada para el diagnóstico de disfunciones plaquetarias principalmente para detectar trastornos en la liberación del contenido granular. Sin embargo, la estimación de dicha liberación presenta una gran variabilidad lo que podría limitar su utilidad diagnóstica por lo que es importante determinar un rango de referencia normal y su sensibilidad frente a ese tipo de trombocitopatías.

Objetivo: Validación de la técnica de liberación de ATP por lumi-agregometría y determinación de rango de referencia normal.

METODOLOGÍA:

1. Muestras: Procesadas dentro de las 4hs de extraídas.
- 45 donantes normales adultos. Mediana (percentil 2.5-97.5%) de recuento plaquetario: 325000/mm3 (249000-390000/mm3).
- 11 con agregación alterada. Mediana (RIC) de recuento plaquetario: 304000/mm3 (299000-323000/mm3). 5 presentaron perfil de agregación compatible con efecto de Aspirina y 6 respuestas secundarias alteradas frente ADP y Adrenalina.

Evaluación de reproducibilidad: Muestras normales por duplicado.

2. Medición de liberación de ATP plaquetario mediante lumi-agregometría.

Agregómetro Chrono-Log modelo 500.

3. Reactivos:
- Agonistas: Ácido araquidónico (AA) 0.5mM, Colágeno (COL) 2mg/mL, ADP 4uM y Adrenalina (ADRE) 5uM, Laboratorio Helena.
- Luciferin Luciferasa y sal disódica de ATP estándar (concentración final: 0.945 nmoles), Sigma-Aldrich.

RESULTADOS:

Se pudieron calcular los rangos normales (mediana/percentilo 2,5-97,5%) para los agonistas ensayados (imagen 1) siendo similares entre ellos y ligeramente superior con AA. Las medianas de luminiscencia en los perfiles alterados son menores a los normales (menor a 1 nm vs mayor 2 nm, respectivamente). Con respecto a la reproducibilidad (tabla 1), se obtuvieron medianas de CV% menores a 30% frente a todos los agonistas, siendo COL el de mayor reproducibilidad y ADP el de menor (1,6% y 25%, respectivamente).

CONCLUSIONES:

La validación de la técnica permitió calcular un rango normal con los agonistas, equipo y condiciones de trabajo habituales. Se detectó disminución o ausencia de liberación de ATP en muestras con perfiles de agregación plaquetaria alterados comparadas con las de muestras normales, compatibles con liberación granular alterada. La reproducibilidad presentó CV% considerables, aunque con medianas inferiores al 30%. Establecer los rangos de referencia normalizando a un valor fijo de recuento plaquetario de una técnica que tiene, como única posibilidad de control de calidad, procesar un normal del día, es útil por la variabilidad existente de la liberación entre individuos sanos.

Bibliografía

1. M. S. Badin et al. Int. Jnl. Lab. Hem. 2016. doi:10.1111/ijlh.12553
2. Hayward CPM, et al. Int J Lab Hematol. 2019. https://doi.org/10.1111/ijlh.12995.

Imagen 1: Resultados de la liberación de ATP plaquetario de donantes adultos normales vs pacientes con perfiles de agregación alteradas (RIC: rango intercuartilo 25 - 75%).

Parámetro medido	Parámetro estadístico	AGONISTAS ENSAYADOS: Ácido Araquidónico	Colágeno	ADP	Adrenalina
DONANTES ADULTOS NORMALES (N: 45)					
Amplitud máxima de agregación plaquetaria (%)	Mediana	70.5	73.0	71.0	70.0
	Percentil 2.5	62.0	64.0	52.9	52.7
	Percentil 97.5	87.9	91.9	88.3	93.3
Luminiscencia Calculada (nm)	Mediana	3.3	2.3	2.4	2.8
	Percentil 2.5	1.6	1.2	1.0	1.3
	Percentil 97.5	6.9	5.9	5.0	5.9
Luminiscencia calculada a 300.000/mm3 (nm)	Mediana	2.9	2.2	2.2	2.6
	Percentil 2.5	1.5	1.0	1.0	1.2
	Percentil 97.5	6.9	5.1	4.3	5.1
PACIENTES CON PERFILES DE AGREGACIÓN ALTERADA (N: 11)					
Amplitud máxima de agregación plaquetaria (%)	Mediana	12.0	64.0	38.0	48.0
	RIC	4.0 - 62.0	16.5 - 69.5	19.0 - 47.0	27.5 - 58.5
Luminiscencia Calculada (nm)	Mediana	0.0	0.8	0.3	0.0
	RIC	0.0 - 1.6	0.4 - 2.1	0.0 - 0.5	0.0 - 0.8
Luminiscencia calculada a 300.000/mm3 (nm)	Mediana	0.0	0.8	0.2	0.0
	RIC	0.0 - 1.9	0.4 - 2.1	0.0 - 0.5	0.0 - 1.0

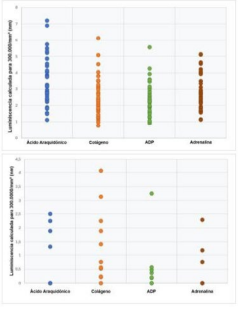


Tabla 1: Resultados de reproducibilidad con muestras normales (RIC: rango intercuartilo 25 - 75%).

Agonista (n de muestras)	Largada	Luminiscencia calculada ajustada a 300.000/mm3 (nm)			
		Mediana	RIC	CV%	RIC
Ácido Araquidónico (N: 12)	1	3,7	2.5 – 4.7	10,7	6.3 – 25.5
	2	4,7	3.1 – 5.4		
Colágeno (N: 13)	1	2,4	2.0 – 3.4	1,6	3.4 – 33.3
	2	3,2	2.0 – 4.4		
ADP (N: 13)	1	2,3	2.0 – 3.6	25,0	10.5 – 40.0
	2	2,7	1.8 – 3.9		
Adrenalina (N: 13)	1	2,8	2.5 – 3.6	13,7	4.7 – 32.3
	2	4,2	2.3 – 5.3		

8299

Respuesta al tratamiento y recaída en PTI primaria y secundaria: análisis de una cohorte retrospectiva

Plaquetas

LETRADO FORERO Y.[1], CHULIBER F.[1]

[1] *Hospital Italiano de Buenos Aires*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Se postula que los pacientes con PTI secundaria presentan diferencias en la respuesta al tratamiento y en la tasa de recaídas respecto a la PTI primaria. Los principales objetivos fueron comparar la tasa de respuesta al día 30 y de recaída entre ambos grupos, e identificar predictores independientes de falla a la respuesta al día 30.

METODOLOGÍA:
Cohorte retrospectiva comparativa de pacientes adultos con PTI primaria o secundaria atendidos consecutivamente en un hospital universitario entre 2022 y 2025. La respuesta fue evaluada a los 30 días: respuesta completa (RC) plaquetas ≥100 $\times 10^9$/L; respuesta parcial (RP), ≥30 $\times 10^9$/L con duplicación del valor basal; Respuesta global (RG): RC+RP, y no respuesta (NR). Variables categóricas comparadas con Chi cuadrado o test exacto de Fisher; continuas con Mann-Whitney. Tipo de sangrado clasificado según la OMS. Tiempo libre de recaída analizado con Kaplan-Meier y log-rank. Análisis multivariado por regresión logística de factores de falla a la respuesta al día 30.

RESULTADOS:
Se incluyeron 124 pacientes (66 PTI primaria, 58 PTI secundaria). La mediana de edad fue de 59 años (RIC 38-73) y el 60 % eran mujeres (n=74). Al diagnóstico, la mediana de recuento de plaquetas fue de 16,5 x10^9/L (RIC 8–24). Once pacientes (8,9%) tuvieron sangrados grado 3/4. Las principales causas de PTI secundaria fueron: autoinmune/SAF 28 (50%), neoplasias hematológicas 10 (18%), infecciones crónicas 6 (11%) y fármacos 6 (11%). En la tabla 1 se comparan los grupos con PTI primaria y PTI secundaria. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los sangrados, niveles de plaquetas,tasas de respuesta al día 30, tasa de recaída ni en el requerimiento de 2° línea. En los pacientes con PTI secundaria las tasas de RG, RC y RP fueron 84, 44,8% y 39,7 %, respectivamente. La edad >/= 65 años se asoció en forma independiente a falla terapéutica al día 30 (tabla 2). El diagnóstico de PTI secundaria ni el recuento de plaquetas al diagnóstico se asociaron a falla terapéutica. No se observaron diferencias en el tiempo libre de recaída (log-rank p=0,348). De la cohorte total, 25 pacientes (20%) tuvieron trombosis (7 tratados con TPO-agonistas). Ningún paciente falleció por sangrado.

CONCLUSIONES:
No observamos diferencias significativas en la respuesta al tratamiento ni en la tasa de recaída entre PTI primaria y secundaria. La edad fue el único predictor independiente de falla de respuesta a los 30 días. Observamos una alta tasa de eventos trombóticos.

Tabla 1: comparativo de las características clínicas y los outcom entre pacientes con PTI primaria (66) PTI secundaria (58). Las variables continuas son expresadas en mediana (RIC); categóricas n (%). Como resultado no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas en los dos grupos poblacionales

Variable	PTI Primaria(n = 66)	PTI Secundaria(n = 58)	p
Demográficas y clínicas			
Edad, mediana (RIC), años	59,5 (38–72)	59,0 (38–75)	0,890
≥ 65 años, n (%)	27 (40,9%)	23 (39,7%)	1,000
Sexo femenino, n (%)	40 (60,6%)	34 (58,6%)	0,967
HTA, n (%)	21 (31,8%)	22 (37,9%)	0,600
Diabetes, n (%)	19 (28,8%)	11 (19,0%)	0,216
Plaquetas basales, mediana (RIC), ×10^9/L	16,0 (7–25)	17,5 (9–22)	0,434
Sangrado al diagnóstico, n (%)	43 (65,2%)	38 (65,5%)	1,000
Sangrado mayor (WHO ≥3), n (%)	8 (12,1%)	3 (5,3%)	0,219
Internación al diagnóstico, n (%)	59 (89,4%)	53 (91,4%)	0,945
Score ITP-BAT, mediana (RIC)	3 (0–6)	3 (0–5)	0,831
Tratamiento de 1ª línea			
Corticoides monoterapia, n (%)	33 (50,0%)	28 (48,3%)	0,358
Corticoides + IVIG, n (%)	25 (37,9%)	26 (44,8%)	
IVIG sola, n (%)	8 (12,1%)	3 (5,2%)	
Dosis equiv. corticoide (mg/día), med. (RIC)	40 (40–57)	40 (40–60)	0,971
Tto adicional dirigido a la causa	–	35/58 (60,3%)	–
Outcomes			
Respuesta global (RC + RP), n (%)	53 (80,3%)	48 (82,8%)	0,905
Respuesta completa (RC)	34 (51,5%)	26 (44,8%)	0,551†
Respuesta parcial (RP)	20 (30,3%)	23 (39,7%)	
No respuesta (NR)	12 (18,2%)	9 (15,5%)	
Recaída en respondedores, n/N (%)	26/53 (49,1%)	21/48 (43,8%)	0,738
Requerimiento de 2ª línea, n (%)	28 (42,4%)	24 (41,4%)	0,905
N° líneas terapéuticas, mediana (RIC)	1 (1–2)	1 (1–2)	0,191
Evento trombótico en seguimiento, n (%)	12 (18,2%)	13 (22,4%)	0,718
Muerte, n (%)	3 (4,5%)	3 (5,2%)	1,000
Seguimiento, mediana (RIC), meses	26,3 (15–48)	29,6 (13–48)	0,994

Variables continuas: Mann-Whitney U. Variables categóricas: Chi cuadrado o test exacto de Fisher. † p para distribución ordinal RC/RP/NR. RIC: rango intercuartílico. RC: respuesta completa (≥100×10^9/L). RP: respuesta parcial (≥30×10^9/L con duplicación basal). NR: no respuesta. IVIG: inmunoglobulina intravenosa.

Tabla 2: Analisis mediante regresión logistica bigarrada y miltivariada sobre los diferentes factores asociados a la falla terapéutica medida al diagnóstico 30. a edad ≥65 años fue el único predictor independiente de falla terapéutica (OR ajustado 6,45; IC95% 2,16–19,19; p=0,001). El tipo de PTI y el recuento de plaquetas al diagnóstico no se asociaron a falla en el análisis multivariado.

Variable	Análisis bivariado		Análisis multivariado	
	OR crudo (IC 95%)	*p*	*OR ajustado (IC 95%)*	*p*
Edad ≥ 65 años	6,49 (2,2–19,2)	0,001	**6,45 (2,16–19,19)**	**0,001**
PTI secundaria	1,20 (0,46–3,11)	0,63	1,06 (0,38–2,96)	0,12
Plaquetas < 10 ×10^9/L al diagnóstico	0,69 (0,32–1,46)	0,33	0,71 (0,32–1,56)	0,40

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. Modelo multivariado ajustado por edad, tipo de PTI y plaquetas basales. En rojo: variable con significancia estadística (p < 0,05).

8313

Evaluación de la fracción de plaquetas inmaduras (IPF) en porcentaje (%IPF) y valor absoluto (# IPF) en la diferenciación de trombocitopenias centrales y periféricas

Plaquetas

Ontiveros A.[(1)], Sanz L.[(2)], Men P.[(1)], Falcon P.[(1)], Cardarelli I.[(1)], Zarza R.[(1)], Suarez G.[(1)], Gallinger M.[(1)]

[(1)] Hospital Jose Maria Penna, [(2)] Hospital Jose Maria Penna

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El %IPF y #IPF reflejan la actividad trombopoyética y podrían diferenciar de forma no invasiva las trombocitopenias periféricas de las de origen central. Medimos el %IPF y el #IPF en pacientes con recuento de plaquetas dentro del intervalo de referencia (grupo control) y en pacientes con trombocitopenia para determinar su utilidad en la diferenciación de trombocitopenias centrales y periféricas.

METODOLOGÍA:
Estudio retrospectivo, desde jul/2025 a nov/2025. Se incluyeron 33 controles con recuento de plaquetas dentro del intervalo de referencia (plaquetas150.000–450.000/µL) y 73 pacientes con trombocitopenia clasificados, según historia clínica, en central (C, n=54: aplasia medular, quimioterapia, mielodisplasia, LES en tratamiento con Metotrexato) o periférica (P, n=19: PTI, hiperesplenismo, CID, LES), asignados según el mecanismo predominante. Se excluyeron muestras pediátricas y de control evolutivo. Los hemogramas se procesaron en Mindray BC-6800 Plus que determina IPF por fluorescencia. Datos clínicos, fuente: SIGEHOS (HIS). Análisis: MedCalc 23.4.9.

RESULTADOS:
Las medianas del %IPF fue en el grupo periférico: 18,6%, en el grupo central: 5,4% y el grupo control: 3,7% (p<;0.01, diferencia significativa entre grupo periférico y grupo
control o central,); las medianas del #IPF fueron 12,0; 4,2 y 11,2 $\times 10^3$/µL respectivamente (p<0.01, diferencia significativa entre grupo central y grupo control o periférico). En el análisis ROC, el %IPF alcanzó un AUC de 0,946 (clasificación excelente), con punto de corte óptimo ≥11,2% (índice de Youden 0,858), sensibilidad 89,5% y especificidad 96,3%.
El #IPF tuvo un desempeño inferior pero aceptable (AUC 0,735; corte 10,6 $\times 10^3$/µL; sensibilidad 63,2%; especificidad 96,3%). El detalle descriptivo y las curvas se presentan en las Figuras 1 y 2.

CONCLUSIONES:
En un contexto de trombocitopenia, un %IPF ≥11,2% es sugestivo de trombocitopenia periférica (destrucción/consumo), reflejando la liberación acelerada de
plaquetas jóvenes, mientras que un valor <11,2% es compatible con trombocitopenia de origen central (hipoproducción medular). Su alta especificidad (96,3%) implica pocos falsos positivos, lo que lo hace útil como prueba no invasiva para orientar el diagnóstico del origen de la trombocitopenia. Y en un contexto de trombocitopenia, un #IPF <;10,6 $\times 10^3$/µL es sugestivo de trombocitopenia periférica, mientras que un valor <10,6 $\times 10^3$/µL es sugestivo de trombocitopenia de origen central, con menor sensibilidad que el %IPF.
La comparación de las curvas ROC muestra que el %IPF presenta una capacidad diagnóstica significativamente superior al #IPF para diferenciar trombocitopenias de origen central y periférico.

	← IPF %			← IPF #		
Estadístico	**IPF % Central**	**IPF % Periférica**	**IPF % Controles**	**IPF # Central**	**IPF # Periférica**	**IPF # Controles**
N (casos válidos)	54	19	33	54	19	33
Media	5,34	18,64	4,49	4,65	12,68	11,38
Mediana	5,40	18,60	3,70	4,15	12,00	11,20
Desv. Estándar	2,74	8,59	2,46	2,96	11,01	4,95
Valor Mínimo	0,9	4,3	1,6	0,4	1,2	3,4
Valor Máximo	12,0	40,0	10,1	14,5	44,4	25,8
Percentil 25 (Q1)	3,23	13,05	2,90	2,20	3,50	8,00
Percentil 75 (Q3)	7,00	21,90	5,50	6,48	17,15	13,70
Rango Intercuartílico (IQR)	3,78	8,85	2,60	4,28	13,65	5,70
Curtosis	-0,38	1,17	0,32	0,88	2,76	1,15
Asimetría (Skewness)	0,38	0,76	1,04	0,89	1,46	0,89

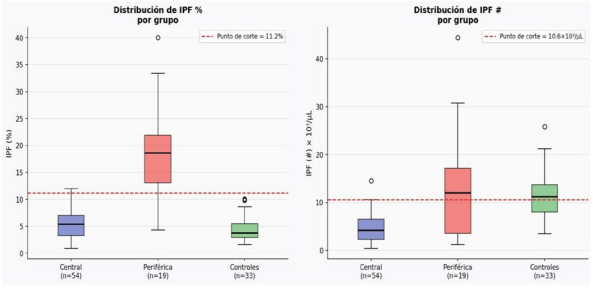


Figura 1: Diagramas de Caja — Distribución de IPF % e IPF # por grupo (Central / Periférica / Controles

AUC (Área bajo la curva)	0.9464	0.7349
Punto de corte óptimo (Índice de Youden)	11.20	10.60
Sensibilidad en punto de corte	89.5%	63.2%
Especificidad en punto de corte	96.3%	96.3%
Índice de Youden (J)	0.8577	0.5945
Valor Predictivo Positivo (estimado)	0.895	0.857
Valor Predictivo Negativo (estimado)	0.963	0.881
Interpretación AUC	Excelente (>0.9)	Aceptable (0.7-0.8)

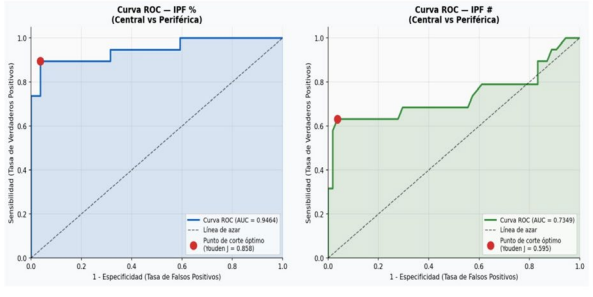


Figura 2: Curvas ROC — IPF % e IPF # para diferenciación Trombocitopenia Central vs Periférica

8037

Enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer : Estudio descriptivo regional del Grupo Hematológico del Sur.

Trombosis general

Maradei J.[1], Pisani A.[2], Beccacece M.[3], Brandt M.[4], Boughen S.[3], Porrino D.[5], Cabanne V.[5], Drozdowski C.[6], Cedola A.[6], Fioretti D.[7], Castello C.[8], Martínez Perticone N.[5], Moro D.[9], Zarate S.[10], D'Alvia N.[11], Barone M.[12], Ríos Part M.[13], Alzueta A.[14], Fernandez V.[15], Ecthevarria L.[16], Giarini M.[7], Ramos B.[7], Halac A.[17], Peretz F.[5], Vazquez M.[18], Ferro F.[3], Furque A.[19], Venchi R.[20], Ríos Sant F.[18], Ferreras R.[2]

[1]Hospital Emilio Ferreira . Necochea. Bs As.Argentina, [2]Clínica Pueyrredón. Mar Del Plata, Bs As, Argentina, [3]Hospital Italiano del Sur. Bahía Blanca, Bs As. Argentina, [4]Centro Médico Lavalle de Hematología y Oncología, Bahía Blanca. Bs As. Argentina, [5]Clínica Dr. Roberto Raña, Neuquén. Argentina, [6]Clínica Pediátrica San Lucas, Neuquén. Argentina, [7]HIGA Dr Oscar Alende. Mar del Plata. Bs As. Argentina, [8] Hospital Privado regional del Sur, Bariloche. Río Negro. Argentina, [9]HemoMadryn.Puerto Madryn. Chubut. Argentina, [10]Centro Médico Grupo Roca, San Martín de los Andes. Neuquén. Argentina, [11]Clínica Chapelco. San Martin de los Andes. Neuquén. Argentina, [12]Hospital Dr Capredoni, Bolívar, Bs As. Argentina, [13]Clínica del Valle,Comodoro Rivadavia. Chubut. Argentina, [14]Consultorio Privado. Santa Rosa. La Pampa. Argentina, [15]Centro Integral de Hematología, Bahía Blanca. Bs As. Argentina, [16]Clínica Cemeo, Rio Grande. Tierra del Fuego. Argentina, [17]Hospital Lucio Molas, Santa Rosa. La Pampa. Argentina, [18]Hospital Castro Rendón, Neuquén. Argentina, [19]Sanatorio San Carlos. Bariloche. Río Negro. Argentina, [20]Sanatorio Juan XXIII. General Roca.Río Negro. Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La enfermedad oncológica incrementa hasta seis veces el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Asimismo, presenta una elevada recurrencia trombótica tras la suspensión de la anticoagulación, un mayor riesgo de complicaciones hemorragias y un incremento de la mortalidad.
El objetivo primario es describir el manejo clínico de la ETV en los pacientes (pts) oncológicos, las estrategias de anticoagulación y sus complicaciones asociadas.

METODOLOGÍA:
Se realizó un estudio observacional retrospectivo multicéntrico que incluyó pts adultos y pediátricos con neoplasias sólidas y hematológicas en tratamiento (tto) oncológico activo con diagnóstico(dx) de ETV desde el año 2017 al 2026 . Se excluyeron los pts con cáncer curado de larga data , aquellos en tratamiento paliativo o sin tratamiento oncológico concomitante.

RESULTADOS:
Se registraron un total de 134 pts de los cuales 9 tenían menos de 18 años . El 57% correspondió al sexo femenino ,la mediana de edad fue de 62,5 años (RIC : 4-95). Los tumores asociados más frecuentemente fueron : linfoma (12.7%), mama (11.2%), leucemia (10.4%), pulmón (10.4%), colorrectal (9%) y mieloma (6.7%).
Los tipos más frecuente de ETV incluyeron : TVP en miembros inferiores (57%), Embolia pulmonar (26%), TVP en miembro superior (11%), trombosis asociada a catéter (6%). El 72 % de las trombosis ocurrieron en la primera línea de tto antineoplásico y el 46 % ocurrió antes de 3 meses desde el dx oncológico.
Los anticoagulantes utilizados fueron : heparina de bajo peso molecular (46%) Rivaroxaban (30%), Apixaban (28 %), anti-vitamina K (18%) y heparina no fraccionada (6%). El 60 % recibió más de 6 meses de anticoagulación, el 12% solo 6 meses y el 11% menos de 3 meses . Se observó una tasa de recurrencia de la ETV del 5 % durante el primer semestre de seguimiento. La tasa de sangrado mayor fue baja (1.5%), 10 % de sangrado clínicamente relevante no mayor y un 4 % de sangrados menores.Se detecto un 20 % de fallecidos y en el 81% de ellos la causa fue la progresión oncológica.

CONCLUSIONES:
La ETV constituye una complicación frecuente en pacientes con cáncer. En el siguiente estudio la heparina de bajo peso molecular y los anticoagulantes orales directos fueron las opciones terapéuticas más frecuentemente utilizadas. La recurrencia trombótica y la incidencia de sangrado mayor fueron relativamente bajas, mientras que la principal causa de mortalidad fue la progresión de la enfermedad oncológica.

8052

Efectividad comparativa y seguridad del andexanet alfa frente al concentrado de complejo protrombínico de cuatro factores en el sangrado gastrointestinal asociado a inhibidores del factor Xa: una revisión sistemática y metaanálisis

Trombosis general

Bastos Faller Y.[1], Resende Gondim Jasmineiro Pitanga J.[2], Rocha Dantas C.[1], Castellanos C.[1], Silva da Veiga T.[1], Mulli G.[1], Aza Delgado M.[1], Michalczuk Barzon F.[1], Francisco I.[1], Gashu L.[1], Kreither Olivares M.[1]

[1] *Universidad de Buenos Aires,*
[2] *Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Universidad de Buenos Aires*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Los inhibidores del factor Xa (FXa) son ampliamente utilizados en la práctica clínica y presentan un perfil de seguridad favorable; no obstante, la hemorragia gastrointestinal (HGI) grave continúa representando un desafío clínico relevante. Si bien el andexanet alfa (AA) constituye el único agente de reversión aprobado específicamente para esta clase de fármacos, el concentrado de complejo protrombínico de cuatro factores (CCP-4F) sigue empleándose off-label como alternativa terapéutica. La evidencia comparativa entre ambas estrategias es escasa y los resultados disponibles son discordantes. En este contexto, la presente revisión sistemática y metaanálisis tiene como objetivo sintetizar la evidencia disponible y evaluar la efectividad y seguridad del AA frente al CCP-4F en adultos con HGl asociada a inhibidores del FXa.
METODOLOGÍA:
Se efectuó una búsqueda sistemática en PubMed, Embase y la Cochrane Library hasta enero de 2026. Se incluyeron estudios que compararon el AA con el CCP-4F en adultos con HGI aguda asociada a inhibidores del FXa. Los desenlaces principales fueron mortalidad global, efectividad hemostática, eventos trombóticos y accidente cerebrovascular. Los odds ratios (OR) agrupados con intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon mediante modelos de efectos aleatorios; la heterogeneidad entre estudios se cuantificó con el estadístico I^2.
RESULTADOS:
De los 626 registros identificados, se incluyeron cinco estudios con un total de 3.653 pacientes con HGI asociada a inhibidores del FXa. Los eventos trombóticos no difirieron significativamente entre el AA y el CCP-4F, con heterogeneidad moderada entre los estudios (OR 2,21; IC 95% 0,70–7,00; p = 0,18; I^2 = 50%). La efectividad hemostática tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias (OR 0,95; IC 95% 0,39–2,32; p = 0,91; I^2 = 0,1%). La mortalidad global no difirió de forma significativa entre los grupos, aunque el estimador agrupado favoreció numéricamente al AA (OR 0,62; IC 95% 0,36–1,05; p = 0,08; I^2 = 17%).
CONCLUSIONES:
En pacientes con HGI asociada a inhibidores del FXa, el AA y el CCP-4F no mostraron diferencias significativas en efectividad hemostática, eventos trombóticos ni mortalidad global. Estos hallazgos resultan clínicamente relevantes considerando el amplio uso del CCP-4F como alternativa off-label y las diferencias de disponibilidad y costo entre ambas estrategias terapéuticas. Sin embargo, la evidencia continúa limitada a un número reducido de estudios observacionales, lo que subraya la necesidad de estudios comparativos robustos.

Imagen Nº 1. Forest plot de eventos trombóticos: andexanet alfa versus concentrado de complejo protrombínico de cuatro factores en hemorragia gastrointestinal asociada a inhibidores del factor Xa.

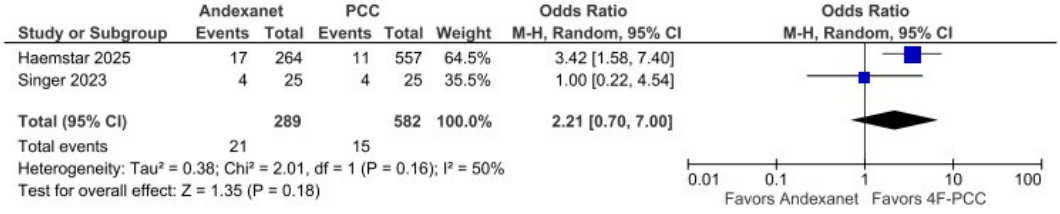
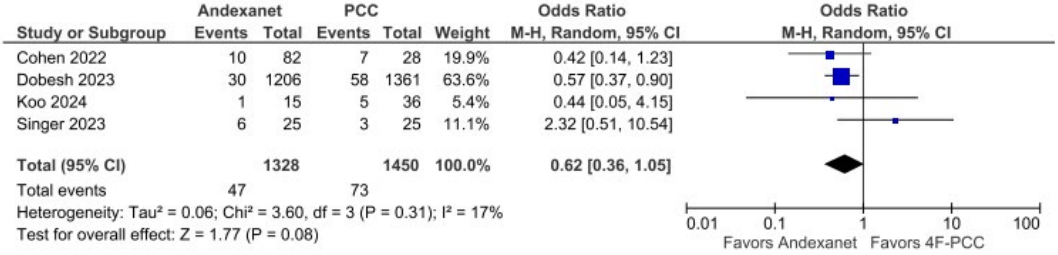


Imagen Nº 2. Forest plot de mortalidad global: andexanet alfa versus concentrado de complejo protrombínico de cuatro factores en pacientes con hemorragia gastrointestinal asociada a inhibidores del factor Xa.



8149

Accidente cerebrovascular isquémico recurrente en cáncer de pulmón ROS1 positivo: reporte de un caso

Trombosis general

Villaverde N. [1], Pestalardo I. [1], Zylberman M. [1], Cravero P. [1]

[1] *Instituto Alexander Fleming*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:
Originalidad: Paciente con adenocarcinoma de pulmón ROS1 y accidente cerebro vascular isquémico (ACV) recurrente.

Introducción: El avance en el conocimiento de la fisiopatogenia relacionada a la oncogénesis permite asociar diferentes perfiles mutacionales con el impacto en el riesgo trombótico. Se suma como desafío actual, incorporar dichas alteraciones moleculares para individualizar la estrategia antitrombótica.

La evidencia reciente sugiere que ciertos genotipos en los cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) podrían incrementar el riesgo trombótico, especialmente aquellos rearreglos que involucran EGFR, ALK y ROS1, este último con una incidencia de hasta el 2% de todos los NSCLC.

La literatura reporta un riesgo de trombosis de hasta el 46% en los pacientes con cáncer de pulmón avanzado y mutación ROS1, siendo la mayoría de los eventos de origen venoso.

Presentación del caso: Paciente femenina de 44 años con antecedente de menorragia. Presenta en noviembre del 2.025 primer episodio de ACV con lesiones isquémicas múltiples agudas y subagudas, estudios sin evidencia de causa embolígena, con hallazgo en PET TC de múltiples adenomegalias hipercaptantes y nódulo pulmonar, egresa con aspirina y clopidogrel.

Transcurridas 3 semanas desde el evento, suspende antiagregación transitoriamente para realizar biopsia de adenomegalia, presenta nuevo ACV isquémico.

Laboratorio: hematocrito: 35%; hemoglobina: 11 g/dl; VCM: 74; leucocitos: 5.2 mil/mm3; plaquetas: 237 mil/mm3; TP: 86% APTT: 43 segs (24-39 segs); Fibrinógeno: 230 mg/dl; Factor XI: 43%; Inhibidor lúpico: negativo; anticuerpos anti cardiolipinas/beta 2 glicoproteína: negativos; Homocisteina: 10 µmol/l (5 – 12); Lipoproteina A: 76 mg/dl (0 – 30); APCR: 2.96, Factor VIII: 135%; Von Willebrand: 290%; Cofactor Ristocetina: 204%.

La histología ganglionar informa adenocarcinoma de pulmón ALK negativo, ROS1 positivo y PDL1 negativo. Score Khorana de 1 (un) punto.

Se interpreta ACV por estado de hipercoagulabilidad en presencia de mutación de alto riesgo para trombosis, se rota tratamiento antitrombótico a anticoagulación con enoxaparina e inicia terapia oncoespecífica con entrectinib, no presentó nuevo evento trombótico hasta la fecha.

Discusión: La mutación ROS1 está habitualmente ligada a eventos tromboembólicos venosos, no obstante, en nuestro caso clínico hubo eventos arteriales recurrentes. Surge el interrogante de si el incremento de la lipoproteina A fue un factor determinante para padecer un evento arterial en este contexto clínico.

Se destaca la disociación entre el score de khorana y el riesgo inherente a la mutación.

Se requieren mayores estudios para evaluar los posibles factores que predisponen a los eventos arteriales en pacientes con cáncer, así como su prevención primaria y secundaria.

8182

Trombolisis con protocolo de infusión ultralenta en trombosis de prótesis valvular mecánica: serie de 4 casos

Trombosis general

Estefanell P.[1], Catena Gallo T.[1], Provenzano M.[1], Ghio A.[1], Martí A.[1]

[1] *Hospital El Cruce*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La trombosis de prótesis valvular mecánica (TPVM) es una complicación poco frecuente y potencialmente grave, con una incidencia estimada de 0,1 a 5,7% en pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Su presentación es variable pudiendo ser aguda o subaguda, y el diagnóstico se basa en la alta sospecha clínica y los hallazgos ecocardiográficos, principalmente el aumento del gradiente transvalvular (GTMP) y la reducción de la movilidad de los discos. Entre las opciones terapéuticas se incluye intervención quirúrgica y la trombolisis sistémica. La cirugía ha sido históricamente el tratamiento de elección aunque conlleva una mortalidad operatoria significativa, especialmente en pacientes con compromiso hemodinámico o comorbilidades relevantes. La trombolisis representa una alternativa eficaz, con tasas de éxito elevadas y un perfil de seguridad favorable utilizando protocolos de infusión ultralenta. El objetivo de este trabajo es presentar una serie de cuatro casos de TPVM tratados con este protocolo, con monitoreo de hemostasia entre ciclos de infusión, destacando su eficacia, seguridad en contextos clínicos complejos y el rol del ajuste de la anticoagulación a largo plazo en la prevención de recurrencias.

METODOLOGÍA:
Estudio descriptivo retrospectivo.

RESULTADOS:
Se presentan cuatro casos de TPVM en posición mitral (tres mujeres y un varón, entre 40 y 57 años) con diagnóstico confirmado por ecocardiograma transtorácico. Los RIN al ingreso fueron 2,56; 2,6; 1 y 1,14 respectivamente. Los gradientes transvalvulares al ingreso fueron 18, 35, 28 y 29 mmHg respectivamente. Todos recibieron protocolo de infusión ultralenta de alteplasa (25 mg en 25 horas), con 4, 1, 4 y 1 ciclos respectivamente, y monitoreo ecocardiográfico y de hemostasia entre ciclos. Los gradientes post-tratamiento fueron 8, 3, 5 y 6 mmHg. Un paciente presentó epistaxis autolimitada como única complicación hemorrágica.

CONCLUSIONES:
Los cuatro casos mostraron reducción significativa del GTMP con un perfil de seguridad favorable incluso en pacientes con comorbilidades de alto riesgo. El análisis del control anticoagulante previo reveló perfiles heterogéneos: anticoagulación lábil (TTR 37,6%), trombosis a pesar de RIN en rango terapéutico (TTR 67,4%), y anticoagulación fuera de rango en contexto de SAF presuntivo como trombofilia subyacente. En todos los casos se ajustó la estrategia anticoagulante al alta, con optimización del objetivo de RIN y adición de antiagregación plaquetaria. Estos hallazgos refuerzan que el protocolo de infusión ultralenta es una alternativa eficaz y segura en TPVM, y que el análisis del control anticoagulante previo es fundamental para individualizar el manejo a largo plazo.

8188

Trombosis venosa cerebral características clinicoevolutivas y desafíos en el diagnóstico: experiencia de 5 años en un servicio de hematologia

Trombosis general

Yabeta Villarroel F. [1], Jerez J. [2], Peralvo Mesias I. [1], Fernandez Grecco H. [1], Pintos N. [1], Cabrejo M. [1]

[1] *Sanatorio Municipal Dr Julio Mendez,*
[2] *Sanatorio Municipal Dr julio Mendez*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La trombosis de los senos venosos cerebrales (TVC) es una variante poco común de enfermedad cerebrovascular,representando entre el 0,5 % y el 1% de todos los casos. Debido a que la sospecha clínica suele fundamentarse en criterios inespecificos,el diagnóstico depende casi por completo de las neuroimágenes.
El objetivo de este estudio es describir y analizar las características clínico-evolutivas de una cohorte de pacientes diagnosticados con TVC, en nuestra Institución, durante los últimos 5 años.

METODOLOGÍA:
Estudio retrospectivo observacional que incluyó a pacientes diagnosticados con TVC entre enero de 2020 y mayo de 2025. De los 13 casos iniciales se excluyeron dos, tras demostrarse alteraciones vasculares estructurales mediante neuroimágenes repetidas.Se analizaron las condiciones protrombóticas mediante un perfil completo de Trombofilia (Inhibidor Lupico PS,PC, Antitrombina, Anticuerpos anticardiolipina IgG/IgM,Factor V Leiden y mutación G20210A de la Protrombina).
El grado de discapacidad fue evaluado con la escala modificada de Rankin mRS.

RESULTADOS:
Se analizaron 11 pacientes (8 mujeres y 3 hombres) con una edad media de 50 años (rango: 17-69). La cefalea y el déficit motor fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes.
El 72,7% de los casos presentó más de un sitio vascular comprometido, siendo los senos transversos las estructuras más afectadas. Se constató Hemorragia intracerebral o subaracnoidea en 5 pacientes (45,4%). la mayoría de los pacientes presento una condición protrombótica destacando la trombofilia y el uso de anticonceptivos orales como los factores más prevalentes.
El diagnóstico se estableció mediante venografía por resonancia magnética (72,7 %) y venografía por tomografía computarizada (27,3 %).
Diez pacientes recibieron anticoagulacion con heparina de bajo peso molecular(HBPM) seguido de anticoagulación oral a antagonistas de vitamina k o anticoagulantes orales directos (DOACs).
Dos pacientes requirieron tratamiento endovascular (uno mediante trombectomia mecánica aislada y otro mediante abordaje combinado mecánico y trombolitico).

CONCLUSIONES:
La TVC representa una entidad poco frecuente y de diagnóstico complejo por su presentación clínica inespecífica. A pesar de que la mayoría de la población analizada experimentó secuelas derivadas del evento cerebrovascular, la evolución clínica global fue satisfactoria. No se registraron recurrencias trombotica ni complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento anticoagulante. Las características clínicas descritas guardan estrecha correlación con la reportada en la literatura.

Tabla 1 Características Generales de la población (n 11).

Variable		N	%
Sexo	**Femenino**	**8**	**72,7**
	Masculino	3	27,3
Edad promedio	**50 años (rango 17-69)**	-	-
Edad mediana	**43,1 años**	-	-
Días del comienzo síntomas –diagnostico	**9,6 días (1-45)**	-	-
Evolución subaguda		**5**	**46**
Evolución aguda		3	27
Evolución crónica		3	27
Síntomas y signos al diagnostico			
Cefalea o migraña		**8**	**73**
Déficit motor		**5**	**45**
Convulsiones		4	36
Nauseas y/o vómitos		4	36
Hemorragia intracerebral		4	36
Hemorragia subaracnoidea		1	9
Déficit cognitivo		1	9
Diplopía		2	18
Afasia		1	9

Tabla 2 Localización de la trombosis venosa cerebral. (n=11)

Sitio comprometido	n	%
≥ de 1 sitio	8	72,7
Seno transverso	7	63;6
Seno sagital superior	2	18,1
Seno sigmoide	4	36,3
Vena yugular y golfo	3	27,2

8194

Variante atípica de protrombina en paciente con trombosis venosa profunda

Trombosis general

Palavecino N.[1], Rodriguez Cardozo M.[2], Notaristefano G.[2], Pérez M.[3], Ruesja L.[3], Pintos N.[4], Theaux C.[2]

[1] Residencia de Bioquímica Clínica, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, [2] Sector de Biología Molecular, División Laboratorio, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, [3] Laboratorio MANLAB, Área Medicina Genómica, [4] Servicio de Hematología, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: El desarrollo de trombosis venosa se encuentra influenciado por diversos factores de riesgo, tanto adquiridos como genéticos. Dentro de estos últimos, la Protrombina G20210A es una de las variantes más estudiadas y más frecuentemente asociadas al aumento del riesgo trombótico. Esta mutación localizada en la región 3'-UTR del gen F2 genera una mayor estabilidad del mRNA que se traduce en un incremento de los niveles plasmáticos de factor II de la coagulación (FII) y un estado de hipercoagulabilidad. Sin embargo, existen variantes poco comunes del gen F2 que representan un desafío diagnóstico y clínico.

Presentación del caso: Paciente femenina de 35 años de edad que consulta en Ginecología para conización cervical por lesión intraepitelial escamosa de alto grado con HPV16+. Se interconsulta con servicio de Hematología por antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP) en miembro inferior izquierdo diagnosticada en septiembre de 2025 y en tratamiento con Rivaroxaban. Presenta uso de anticoncepción hormonal mensual intramuscular (Mesigyna) al momento del evento y antecedente familiar de hermana con episodio de TVP. Se indica estudio de trombofilia que incluyó la determinación de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas, ambos con resultados negativos; y Factor V de Leiden con genotipo homocigota normal. Durante la detección molecular de la variante puntual en F2, G20210A, mediante PCR real time con sonda SimpleProbe® y análisis de temperatura de melting (Tm) se observó un perfil heterocigota con un pico correspondiente al alelo wild-type (Tm: 63°C) y un segundo pico con Tm discordante (56.2°C) respecto del valor esperado reportado por el fabricante para G20210A (53 ± 1.5°C), y dentro del rango de posibles variantes raras. Ante esta sospecha, se realizó la secuenciación de Sanger del gen, que confirmó el genotipo heterocigota para la variante C20209T, compatible con la Tm atípica reportada en literatura (56°C).

Discusión: La variante C20209T ha sido asociada a eventos trombóticos en un número limitado de reportes. Sin embargo, la interpretación de su contribución al evento trombótico de la paciente requiere cautela, dado que aún se encuentran pendientes las determinaciones de proteína C, proteína S, antitrombina III y homocisteína.

Conclusión: La interpretación de las curvas de temperatura de melting permitió sospechar la presencia de una variante no clásica del gen F2 y confirmarla mediante secuenciación. La identificación de estas variantes, probablemente subestimadas en la práctica diagnóstica habitual, aporta evidencia sobre una alteración genética infrecuente cuyo rol en la predisposición a eventos trombóticos permanece en estudio.

8207

Eritrocitosis severa por testosterona como modificador del riesgo tromboembólico en fibrilación auricular

Trombosis general

Ferreira J. [1]

[1] *Centro de Asistencia de la Agrupación Médica de Pando (CAAMEPA)*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: La suplementación con testosterona es una causa común de eritrocitosis secundaria por estimulación de la eritropoyesis. Esta condición aumenta la viscosidad sanguínea y actúa como un factor protrombótico independiente que puede solaparse con factores de riesgo clásicos, potenciando el desarrollo de ictus isquémico. Presentamos un caso que destaca a la eritrocitosis como una condición modificadora del riesgo tromboembólico en la fibrilación auricular (FA), con implicaciones directas en la profilaxis primaria.

Presentación del caso: Hombre de 61 años con antecedentes de dislipidemia y FA paroxística. La anticoagulación con rivaroxabán había sido suspendida previamente por presentar un puntaje CHA_2DS_2 VASc = 0; se encontraba en estudio ambulatorio por eritrocitosis. Ingresó al servicio de Emergencia por un cuadro brusco de desorientación temporoespacial y hemiparesia izquierda de predominio faciobraquial. En la analítica de ingreso destacó: hemoglobina 18,8 g/dL, hematocrito 54 %, leucocitos y plaquetas normales. La tomografía computarizada (TC) de cráneo evidenció un infarto cortico-subcortical témporo-parieto-occipital derecho (Figura 1). Se instauró tratamiento agudo con ácido acetilsalicílico y estatinas a dosis altas, con evolución neurológica favorable. Los estudios etiológicos mostraron dilatación leve de aurícula izquierda en el ecocardiograma y estenosis arterial carotídea bilateral moderada (50 %) por ecodoppler. Tras constatar un nuevo episodio de FA y descartar transformación hemorrágica mediante TC, se reinstaló rivaroxabán 20 mg/día al séptimo día del ingreso, sin complicaciones. El abordaje de la eritrocitosis reportó mutación JAK2 negativa y niveles de eritropoyetina normales. Se confirmó que el paciente recibía enantato de testosterona (250 mg/mes intramuscular) por hipogonadismo hipogonadotrófico, objetivándose niveles séricos de testosterona total suprafisiológicos (3780 ng/dL; valor de referencia: 129–767 ng/dL). Se suspendió el tratamiento hormonal transitoriamente y se programaron flebotomías en diferido con un objetivo de hematocrito menor a 50 % (Figura 2).

Discusión: La eritrocitosis inducida por testosterona incrementa el riesgo de ictus mediante el aumento de la viscosidad sanguínea, lo que genera una sinergia protrombótica deletérea con el estasis sanguíneo auricular de la FA. La literatura sobre la interacción entre ambas entidades es escasa. Este caso demuestra que la eritrocitosis debe ser considerada un "modificador de riesgo" crucial en pacientes con FA y CHA_2DS_2 VASc = 0, y subraya que la decisión de anticoagulación no debe basarse exclusivamente en escalas predictivas estandarizadas cuando coexisten trastornos reológicos severos. El pilar terapéutico exige el ajuste de la terapia hormonal y el descenso del hematocrito a valores objetivo mediante flebotomías en casos seleccionados.

Figura 1. Tomografía computarizada de cráneo que confirmó un infarto cortico-subcortical témporo-parieto-occipital derecho (flechas rojas).

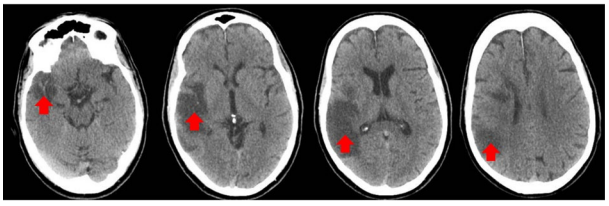
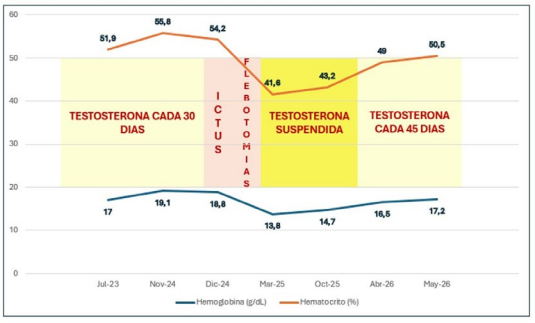


Figura 2. Representación gráfica de la evolución de los niveles de hemoglobina y porcentaje de hematocrito en el tiempo. poro-parieto-occipital derecho (flechas rojas).



8209

Características clínicas, tratamiento y resultados de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes mayores de 80 años: estudio retrospectivo en un centro de tercer nivel en Uruguay (2020-2025).

Trombosis general

FERREIRA J. [1], Seguezza M. [1]

[1] *Centro de Asistencia de la Agrupación Médica de Pando (CAAMEPA)*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
En pacientes mayores de 80 años, el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) representa un desafío por la necesidad de equilibrar el riesgo trombótico frente al hemorrágico, situación exacerbada por la multimorbilidad y la polifarmacia. El objetivo fue describir las características clínicas, el tratamiento y los resultados a los 12 meses en esta población de alto riesgo.

METODOLOGÍA:
Estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes ≥ 80 años con ETEV confirmada, hospitalizados en un centro de tercer nivel en Uruguay (período 2020-2025). Se analizaron las características clínicas, el tratamiento anticoagulante y los resultados a los 12 meses (recurrencia, sangrado mayor y mortalidad). Se aplicó estadística descriptiva y la prueba t de Student.

RESULTADOS:
Se incluyeron 25 pacientes (edad media 86.4 ± 4.7 años; 80% mujeres). La multimorbilidad estuvo presente en el 92% y la polifarmacia en el 72%, destacando el uso de antidepresivos (32%), antiagregantes plaquetarios (28%) y AINEs (20%). La presentación clínica incluyó tromboembolismo pulmonar (TEP) (64%) y trombosis venosa profunda (TVP) (56%), con 5 casos combinados. Se identificaron factores de riesgo para ETEV en 16 pacientes (64%), siendo los más frecuentes cánceres activo, infecciones e inmovilidad (6 casos cada uno); 9 casos (36%) fueron no provocados (Tabla 1). El tratamiento inicial correspondió a enoxaparina (duración media: 7.0 ± 4.5 días). Dos pacientes (8%) presentaron ETEV bajo tratamiento previo con rivaroxabán, rotándose a apixabán. Al alta, 23 pacientes recibieron anticoagulantes orales de acción directa (ACOD; rivaroxabán 69.6%, apixabán 30.4%), identificándose 5 interacciones farmacológicas (4 con antidepresivos, 1 con antiagregantes). Trece pacientes (56,5%) recibieron anticoagulación por > 90 días, justificada en 9 casos (69.2%) por ETEV no provocada (5 casos) o factores de riesgo persistentes (4 casos). No se registraron recurrencias. Seis pacientes (24%) experimentaron sangrado (mayor en 2 casos). No hubo diferencias significativas en la función renal basal entre los grupos de ACOD (TFGe: 60.9 ± 14.0 vs. 58.0 ± 27.0 ml/min; p=0.749). Un paciente falleció por TEP fatal durante la hospitalización. A los 12 meses se registraron 7 muertes adicionales, ninguna relacionada con ETEV (Tabla 2).

CONCLUSIONES:
En pacientes mayores de 80 años con ETEV, el tratamiento con ACODs mostró efectividad sin recurrencias y con una tasa de sangrado aceptable. La elección específica del ACOD no se asoció con diferencias en la función renal basal. Estos hallazgos respaldan el uso de ACODs en esta población seleccionada, resaltando la necesidad de una evaluación de riesgo individualizada.

Tabla 1. Características basales, comorbilidades prevalentes, medicamentos y presentación de la ETEV en pacientes ≥ 80 años (n=25)

Variable	n (%)
Datos demográficos	
Edad, media ± DE (años)	86.4 ± 4.7
Sexo femenino	20 (80%)
Estado clínico	
Multimorbilidad	23 (92%)
Polifarmacia	18 (72%)
Presentación y factores de riesgo de la ETEV	
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	16 (64%)
Trombosis venosa profunda (TVP)	14 (56%)
TEP y TVP combinadas	5 (20%)
Factor(es) de riesgo de ETEV identificado(s)	16 (64%)
Cáncer activo	6 (24%)
Infección	6 (24%)
Inmovilidad	6 (24%)
Múltiples factores de riesgo (>2)	9 (36%)
ETEV no provocada	9 (36%)
Comorbilidades prevalentes	
Hipertensión arterial	19 (76%)
Deterioro cognitivo	10 (40%)
Dislipidemia	9 (36%)
Depresión	8 (32%)
Anemia crónica	7 (28%)
Hipotiroidismo	7 (28%)
Cáncer activo	6 (24%)
Insuficiencia cardiaca	5 (20%)
Clases de medicamentos más frecuentes	
Estatinas	12 (48%)
Benzodiacepinas	10 (40%)
Diuréticos	10 (40%)
Antagonistas de los canales de calcio	9 (36%)
Inhibidores de la bomba de protones	9 (36%)
Antidepresivos	8 (32%)
Inhibidores de la ECA / ARA II	7 (28%)
Betabloqueantes	7 (28%)
Levotiroxina	7 (28%)
Antiagregantes plaquetarios	7 (28%)
AINEs	5 (20%)
Anticoagulantes	2 (8%)

DE: desviación estándar; ECA: enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.
Multimorbilidad definida como > 2 enfermedades crónicas. Polifarmacia definida como > 5 medicamentos crónicos.

Tabla 2. Características del tratamiento anticoagulante y resultados clínicos (n=25).

Tabla 2. Características del tratamiento anticoagulante y resultados clínicos (n=25).

	n (%) o Media ± DE
Tratamiento inicial	
Enoxaparina	25 (100%)
Duración	7.0 ± 4.5 días
Características del tratamiento	
ETEV durante anticoagulación previa (rivaroxabán)	2 (8%)
Manejo de la ETEV por fallo terapéutico	Cambio a apixabán (2/2)
ACODs prescritos al alta*	23/23 (100%)
Rivaroxabán	16 (69.6%)
Apixabán	7 (30.4%)
Interacciones farmacológicas identificadas	5 (21.7%)
Con antidepresivos	4 (17.4%)
Con antiagregantes plaquetarios	1 (4.3%)
Duración ACODs ≥ 90 días	13 (56,5%)
ETEV no provocada	5 (38,4%)
Factores de riesgo persistentes	4 (30,8%)
No justificada	4 (30,8%)
Resultados clínicos a los 12 meses	
Recurrencias de ETEV	0 (0%)
Cualquier evento de sangrado	6 (26.1%)
Sangrado mayor (criterios ISTH)	2 (8.7%)
Función renal por grupo de ACOD	
TFGe basal - Grupo Rivaroxabán	60.9 ± 14.0 ml/min
TFGe basal - Grupo Apixabán	58.0 ± 27.0 ml/min
Valor p para la diferencia	0.749
Mortalidad	
Muertes intrahospitalarias	2 (8%)
TEP fatal intrahospitalaria	1 (4%)
Muertes adicionales a los 12 meses	7 (28%)
Muertes totales a los 12 meses	9 (36%)
Muertes no relacionadas con ETEV	8/9 (88.9%)

*23 pacientes fueron dados de alta con ACODs debido a que 2 fallecieron durante la hospitalización.
ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis).
Los porcentajes de la distribución de ACODs se calcularon con base en los 23 pacientes que recibieron ACODs al alta.

8220

Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con síndrome de May-Thurner y trombosis venosa profunda tratados con terapia farmacomecánica.

Trombosis general

Sornoza Alarcon M. [1], Aris Cancela M. [1], Colimodio P. [1]

[1] *Hospital Austral*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

Introducción: La trombosis venosa profunda (TVP) iliofemoral asociada al síndrome de May-Thurner (SMT) representa una entidad de elevada morbilidad, vinculada con retrombosis, pérdida de permeabilidad venosa, síndrome postrombótico (SPT) y deterioro de la calidad de vida. La terapia farmacomecánica permite la remoción temprana del trombo y la corrección endovascular de la obstrucción venosa subyacente; sin embargo, el tratamiento farmacológico posterior cumple un rol determinante en el equilibrio entre eficacia antitrombótica y riesgo hemorrágico.

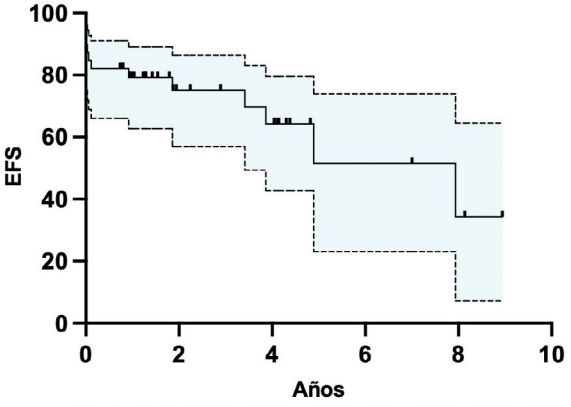
Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacomecánico en la TVP iliofemoral asociada a SMT y su repercusión sobre el síndrome postrombótico y la calidad de vida.

Metodología: Estudio retrospectivo, incluyó 42 pacientes mayores de 16 años tratados entre 2016 y 2025 en el Hospital Universitario Austral. Se definió evento combinado a la medición de la permeabilidad primaria y permeabilidad secundaria, incidencia de retrombosis y ocurrencia de eventos hemorrágicos según criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) o muerte por cualquier causa. Asimismo, se evaluó SPT mediante escala de Villalta y calidad de vida mediante VEINES-QOL/Sym. El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva, chi cuadrado o Fisher, Kaplan-Meier y regresión logística multivariable.

Resultados: La cohorte fue predominantemente femenina (93%), con mediana de edad de 40 años. Se documentó tromboembolismo pulmonar en el 42% de los casos. La mediana de seguimiento fue de 2 años. Se registraron 12 eventos trombóticos. Los eventos hemorrágicos mayores fueron infrecuentes y se concentraron principalmente en la fase temprana. La permeabilidad primaria disminuyó durante el seguimiento; sin embargo, tras reintervenciones endovasculares, la permeabilidad secundaria se mantuvo en 100%. El 71% de los pacientes no desarrolló SPT; entre los casos restantes predominó la forma leve, sin registrarse casos severos tras la intervencion. La supervivencia libre de eventos combinados a 12 meses fue de 75,9%, y la calidad de vida disminuyó significativamente a mayor severidad del SPT ($p < 0,001$).

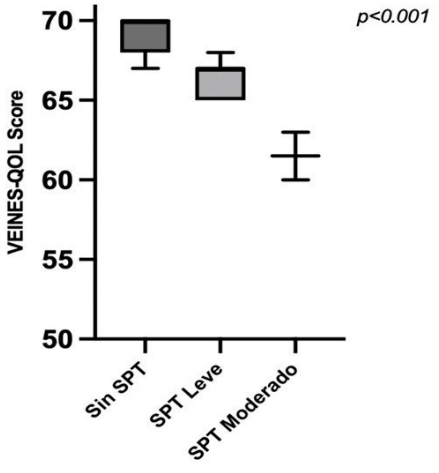
Conclusiones: En pacientes con TVP iliofemoral y SMT, la baja incidencia de recurrencia en fases tempranas sugiere una adecuada eficacia inicial del tratamiento farmacomecánico en la resolución del evento agudo; sin embargo, el descenso sostenido en el tiempo refleja la naturaleza crónica y multifactorial de la enfermedad tromboembólica venosa no pudiendo descartarse el impacto del tratamiento antitrombótico a largo plazo. La incorporación del VEINES-QOL/Sym permitió valorar el impacto sintomático y funcional de la enfermedad ofreciendo una visión integral del manejo en la vida real.

Figura 1. Supervivencia libre de eventos combinados.



N° at Risk				
N° Pacientes	42	30	18	10
Meses	0	6	12	24

Figura 2. Calidad de vida según severidad del síndrome postrombotico



8243

Inhibidor de interferencia en linfoma b difuso de células grandes: reporte de un caso

Pediatría

Barrios Lezcano P. [1], Amarilla M. [1], Caballero L. [1]

[1] *Laboratorio Central de Salud Pública. Asunción.*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: El inhibidor lúpico (IL) es un autoanticuerpo antifosfolípido que interfiere con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, prolongándolas. La presencia de este inhibidor puede afectar una o varias vías de la coagulación y generar patrones analíticos complejos que simulan deficiencias de factores de la coagulación o coagulopatías adquiridas.

La prueba de mezcla es de utilidad para diferenciar la presencia de inhibidores de la deficiencia de factores. Cabe resaltar que en algunos pacientes con IL se describe el "efecto cofactor lúpico", un fenómeno en el cual los anticuerpos del paciente utilizan los cofactores del pool de plasma normal (PPN) para activarse plenamente e inhibir los fosfolípidos de la prueba, impidiendo la corrección esperada del tiempo de coagulación o incluso prolongándolo aún más. Se sabe que el IL está asociado a linfoma y paraproteinemia por inmunoglobulina M (IgM).

Presentación del caso: Paciente de sexo femenino, 82 años, con anemia, pérdida de peso abrupto, sudoración nocturna, astenia y esplenomegalia, fue derivada al laboratorio de hematología por presentar prolongación de tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), ante la sospecha de una deficiencia de factores de la coagulación. La cuantificación de los factores VII, VIII y IX mostró actividades disminuidas (ver tabla 1). Al procesar diluciones seriadas del plasma de la paciente, se observó que dicha actividad no presentaba un comportamiento paralelo a la curva de calibración. Así micmo, el estudio de mezclas reportó un índice de Rosener de 92% (punto de corte: 12%), lo que confirmó la presencia de un efecto inhibitorio en el plasma. Finalmente la relación del tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT) screen/confirm fue de 1,47. Durante la revisión del frotis de sangre periférica, se detectaron linfocitos anómalos y estudios hematológicos posteriores condujeron finalmente al diagnóstico de Linfoma B Difuso de Células Grandes.

Discusión: Este caso demuestra cómo un IL positivo puede generar un patrón analítico compatible con una aparente deficiencia de varios factores de la coagulación o una coagulopatía adquirida representando un desafío diagnóstico en el laboratorio de hemostasia. La integración de las pruebas globales de hemostasia, estudio de mezcla y ensayo de paralelismo, permitió descartar una verdadera deficiencia de factores. El caso resalta la importancia de la correlación clínico-laboratorial para evitar errores diagnósticos y conductas terapéuticas innecesarias.

Tabla 1: Estudios de laboratorio básicos y específicos realizados a la paciente.

Tabla 1: Estudios de laboratorio básicos y específicos realizados a la paciente.

Parámetro	Resultado	Referencia	Interpretación
TP (%)	29	70-130	Bajo
TTPA (s)	200	26-37	Prolongado
Fibrinógeno (mg/dl)	622	200-400	Alto
Plaquetas (/mm3)	160000	150000-400000	Normal
Prueba de mezcla TP (%)	35	PPN= 100 %	**No corrige con el agregado de plasma normal.**
Prueba de mezcla TTPA (s)	215	PPN= 31 s IR= 92%	**No corrige con el agregado de plasma normal.**
FVII (%) **Método: coagulométrico**	29,8	70-120	Bajo Paralelismo: Dil. 1/8: 45,4 Dil. 1/16: 46,7 Dil. 1/32: **55,9**
FVIII (%) **Método: coagulométrico**	12,7	70-150	Bajo. Paralelismo: Dil. 1/4: 49,3 Dil. 1/8: 204, 2 Dil. 1/16: **271,9**
FIX (%) **Método: coagulométrico**	5,6	70-120	Bajo. Paralelismo: Dil. 1/8: 55,9 Dil. 1/16: **84,9** Dil. 1/32: ----
FvW: Ac (%) **Método: inmunoturbidimétrico**	47,2	GS O: 46,3-145,6 GS AB: 61,4-179,1 Otro GS: 47,8-173,2	Normal
FvW: Ag (%) **Método: inmunoturbidimétrico**	Superior a 400	50-160	Alto
AL dRVVT screen	126,1	AL PPN screen= 38,5 s	
Ratio AL dRVVT screen	3,28		
AL dRVVT confirm	86,0	AL PPN confirm= 34,7 s	
Ratio AL dRVVT confirm	2,48		
Ratio total AL screen/confirm	1,47	Negativo: inferior a 1,2	**IL POSITIVO**
Otras pruebas: AT, PC, FPS; valores normales			

TP: tiempo de protrombina (Thromborel - Siemens); TTP: tiempo de tromboplastina parcial (Pathromtim - Siemens); PPN: pool de plasma normal obtenido con 20 plasmas normales; F: factor de la coagulación (coagulométrico - Siemens); GS: grupo sanguíneo; AL: anticoagulante lúpico; DRVVT: veneno de víbora de Russel; IL: inhibidor lúpico; AT: antitrombina, PC: proteína C; FPS: proteína S libre.

8267

Estrategia fibrinolítica en la disfunción protésica valvular mecánica por trombosis (TVM): evolución clínica en dos escenarios heterogéneos.

Trombosis general

Gaspar Camacho L. [1], Reynoso M. [1], Chiatti R. [1], Puente D. [2], Rossi A. [1]

[1] Fundación Favaloro,
[2] dpuente@ffavaloro.org

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

RESUMEN: Las válvulas cardíacas mecánicas presentan mayor riesgo de trombosis por lo requieren anticoagulación crónica. Es una complicación grave de presentación heterogénea que genera disfunción protésica y exige un diagnóstico diferencial principalmente con pannus fibrótico, degeneración o endocarditis.

OBJETIVO: Presentar 2 pacientes con TVM, describir la evolución y los resultados de la terapia fibrinolítica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Reporte de dos casos descriptivos y retrospectivos mediante el análisis de historias clínicas electrónicas . Los pacientes recibieron terapia anticoagulante, antiagregante y fibrinolítica.

CASO 1:

Mujer de 29 años con diagnóstico de endomiocardiofibrosis, fibrilación auricular y reemplazo valvular mecánico mitral (RVMM) en 2023. Ingresó el 03/08/2025 derivada por insuficiencia cardíaca descompensada sin documentación de INR. Con antecedentes de controles ambulatorios de INR subóptimos. El ecocardiograma transesofágico (ETE) reveló una prótesis disfuncionante con gradiente medio elevado (28 mmHg) e imagen sugestiva de trombo o pannus. A pesar de evolucionar con accidente isquémico transitorio, en consenso multidisciplinario se determina iniciar trombolisis sistémica con alteplase (25 mg EV/d por 3 días). El ETE control demostró una notable mejoría del gradiente medio (4 mmHg). La paciente evolucionó estable y egresó con warfarina con INR 2,5 y AAS 100 mg.

CASO 2:

Hombre de 63 años con reemplazo valvular aórtico mecánico (RVAM) en 2019. Ingresó en 04/03/2026 derivado de consultorios externos por hallazgo ecocardiográfico de probable trombosis protésica, disnea en clase funcional I con INR de 1.69. El ETE confirmó la disfunción protésica con gradiente máximo de 68 mmHg e insuficiencia valvular, ratificada mediante tomografía computarizada cardíaca. Se inició heparina y posteriormente se realizó trombolisis con tenecteplase (30 mg en bolo). El ecocardiograma posterior evidenció válvula sin trombosis y un gradiente máximo 30 mmHg. El paciente evolucionó asintomático y egresó bajo tratamiento con warfarina y AAS 100 mg.

CONCLUSIONES:

La estrategia óptima en la TVM debe ser individualizada según el grado de obstrucción, comorbilidades y el estado hemodinámico. Aunque la literatura clásica prioriza la resolución quirúrgica, la terapia fibrinolítica en centros de experiencia y con un equipo multidisciplinario, es una opción en pacientes con alto riesgo quirúrgico (CASO 1) o con una escasa sintomatología y diagnóstico precoz (CASO 2), ofreciendo altas tasas de éxito clínico, con menor morbimortalidad inmediata en escenarios seleccionados. Estos dos casos respaldan que, en consonancia con la evidencia global actual, la trombolisis es una alternativa terapéutica eficaz.

8275

Comportamiento del tiempo de protrombina y APTT en pacientes ambulatorios bajo tratamiento con anticoagulantes orales directos: nuestra experiencia en el laboratorio.

Trombosis general

Gagey D. [1], TOYOS L. [2]

[1] *Fares Taie Biotecnología,*
[2] *Fares Taie Biotecnologia*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

En los pacientes tratados con anticoagulantes de acción directa (DOACs), los resultados del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) dependen del reactivo utilizado y del momento de toma del DOAC. La literatura muestra diferencias según la marca comercial del reactivo y las características de cada cohorte. Ante esta variabilidad, el objetivo de este trabajo fue describir nuestra experiencia en el comportamiento del TP (como concentración de protrombina) y del aPTT en pacientes ambulatorios, utilizando los reactivos HemosIL PT-Fibrinogen HS Plus (PT HS Plus) y SynthASil en un analizador ACL TOP 300, comparando los resultados con lo reportado en la literatura.

METODOLOGÍA:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se analizaron resultados de TP (concentración en %) y aPTT de pacientes ambulatorios en tratamiento con DOACs entre julio de 2021 y mayo de 2026. Se definió TP alterado como concentración <70% y aPTT prolongado como >37 segundos. En pacientes con múltiples determinaciones se analizó la variabilidad intraindividual mediante coeficiente de variación (CV%), identificando además a quienes presentaron ambos tests dentro del rango normal como grupo de interés clínico.

RESULTADOS:

Se incluyeron 764 controles de 349 pacientes (rivaroxabán n=283, apixabán n=35, dabigatrán n=31). El TP estuvo alterado en el 69,4% de los controles con rivaroxabán, 76,8% con apixabán y 88,2% con dabigatrán. En contraste con la mayoría de la bibliografía sobre apixabán, el reactivo PT HS Plus mostró alta sensibilidad para este fármaco. El aPTT estuvo prolongado en el 28,3%, 27,5% y 78,4% respectivamente, en concordancia con la literatura. Ambos tests resultaron normales en el 25,9%, 18,8% y 3,9% de los controles. En 119 pacientes con 2 o más determinaciones, el CV intraindividual del TP fue mayor que el del aPTT (medianas: 9,8–11,3% vs 4,4–6,1%), con un 30% mostrando comportamiento variable del TP y un 24% del aPTT entre controles sucesivos con rivaroxabán.

CONCLUSIONES:

El reactivo PT HS Plus mostró una sensibilidad al apixabán superior a la reportada habitualmente, lo que destaca la importancia de validar cada reactivo en cada laboratorio. Un porcentaje significativo de pacientes anticoagulados presentó ambos tests normales, evidenciando el riesgo de interpretación errónea si se utilizan como screening. La marcada variabilidad intraindividual confirma la fuerte influencia del momento de extracción respecto a la toma del fármaco.

Imagen Nº 1. Prolongación de TP y aPTT con los distintos DOACs

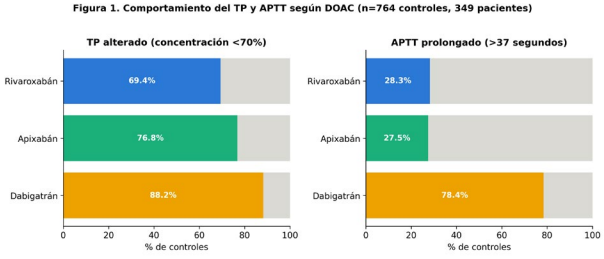
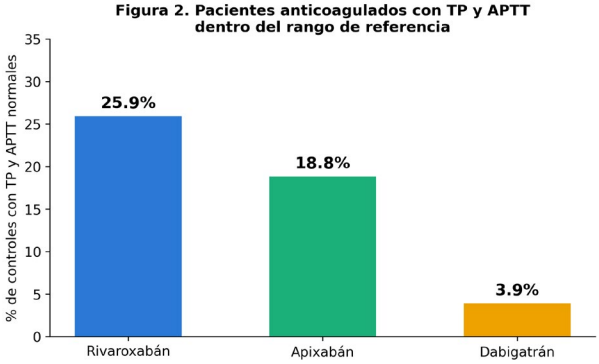


Imagen Nº 2. Pacientes anticoagulados con DOACs con valores normales de TP y aPTT.



TP ≥70% y APTT ≤37 s simultáneamente, en paciente bajo tratamiento con DOAC

8294

Utilidad clínica y riesgo de muerte según el dímero D ajustado por edad

Trombosis general

Cotrina R. (1)

(1) Universidad Nacional Mayor De San Marcos; Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Con el objetivo de determinar la utilidad clínica y el riesgo de muerte asociado al Dímero D ajustado por edad al internamiento en pacientes con Covid-19, se realizó este estudio aplicando el ajuste del dímero D según la edad.

METODOLOGÍA:
Es un estudio observacional, retrospectivo y analítico, realizado con 1026 registros electrónicos de pacientes >18 años, con diagnóstico de COVID-19 confirmado por pruebas moleculares (RT-PCR, positivas) y Dímero D al internamiento en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) entre marzo y agosto 2020. Se estimó el riesgo de muerte asociado al dímero D convencional y al ajustado por edad, se realizó un análisis bivariado y multivariado para establecer la asociación entre el Dímero D y la mortalidad. Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS versión 25.

RESULTADOS:
la media de la población fue 59,7 años (DE: 16), el 52.5% fue mayor de 60 años. La media del Dímero D fue 2,1 (+/- 1,58) µg/ml. El ajuste del punto de corte del Dímero D según la edad solo afectó al 3,3% (34 pacientes que reclasificaron como Dímero D normal), todos >60 años y con nivel del Dímero D > 0,5 – 1,0 µg/ml (Fig.1). El Dímero D >1,0 µg/ml (Fig.2) estuvo asociado en el análisis convencional con un OR de 3,47 (IC: 2,28-5,26), en el análisis ajustado por edad 2,48 (IC: 1,73–3,55), y en el análisis multivariado 2,28 (IC:1,56-3,25). La mortalidad fue 45,5% (467/1026), asociada al Dímero D >1 µg/ml, en el 53,6 % de fallecidos y a la edad >60 años en más del 50% de pacientes.

CONCLUSIONES:
Esta numerosa corte de pacientes con diagnóstico confirmado por pruebas moleculares de Covid-19, muestra que el Dímero D ajustado por edad es de utilidad clínica para definir el límite más preciso en pacientes >50 años y recategorizar según la edad los incrementos entre >0,5-1,0 µg/ml; sin embargo, el máximo nivel de Dímero D ajustado por edad sólo alcanza a 1.0 µg/ml, mientras que el nivel asociado con riesgo de muerte en Covid-19 es >1,0 µg/ml; por tanto, no alcanzaría el nivel pronóstico per-se en Covid-19. Un Dímero D>1,0 µg/ml, al ingreso, estuvo asociado significativamente con riesgo de muerte del paciente por Cóvid-19, tanto en el estimado convencional, como en el ajustado por edad y en el análisis multivariado.

Figura 1. Riesgode muerte según el Dímero D convencional y el ajustado por edad

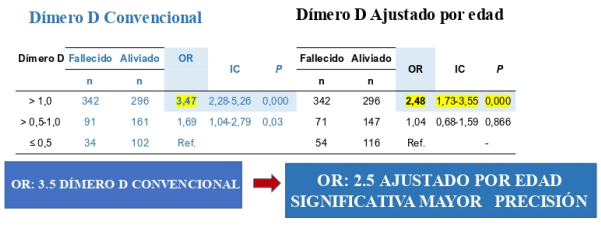


Figura 2. Riesgo de muerte asociado al nivel del Dímero D al ingreso



8295

Osteonecrosis asociada al síndrome antifosfolipídico

Trombosis general

Dubinsky B. [1], Barrera D. [1], Valda E. [1], Alberto M. [1], Blanco A. [1], Sánchez Luceros A. [2]

[1] *Hemostasia y trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina,*
[2] *Hemostasia y trombosis, IIHEMA, IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden autoinmune caracterizado por la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos y marcada predisposición a eventos trombóticos y problemas obstétricos. Si bien las manifestaciones osteoarticulares no forman parte de sus criterios de clasificación, la osteonecrosis ha sido descrita como una complicación infrecuente asociada a la oclusión vascular del tejido óseo.

Caso Clínico N°1: Mujer de 32 años sin antecedentes personales o ginecobstétricos de relevancia. Consultó en agosto de 2025 para segunda opinión por osteonecrosis aséptica multifocal progresiva. Desde el diagnóstico inicial de necrosis de cadera izquierda en agosto de 2023, requirió múltiples intervenciones incluyendo reemplazo total de ambas caderas (2023 - 2024); descompresión y terapia celular en ambas articulaciones glenohumerales y posterior reemplazo total del hombro derecho en abril de 2025 por fracaso terapéutico. Asimismo, fue sometida a reemplazo total de rodilla derecha en agosto de 2025. Al momento de la consulta persistía con lesión incipiente en rodilla izquierda y dolor bilateral de tobillos. Se realizó estudio de laboratorio con hallazgo de inhibidor lúpico, persistente (tabla 1).

Se diagnosticó SAF e inició tratamiento con enoxaparina (6 meses) sin presentar nuevas lesiones. Posteriormente se rotó a doble antiagregación e hidroxicloroquina, evaluándose la mayor necesidad de inmunosupresión en conjunto con reumatología.

Caso Clínico N°2: Mujer de 30 años con antecedente de tabaquismo. Consulta en mayo 2023 por necrosis ósea avascular. Tres años antes del diagnóstico presentó lesiones cutáneas compatibles con vasculopatía, con respuesta a corticoides tras 1 semana de tratamiento. Tres meses después desarrolló osteonecrosis de rodilla, seguida de compromiso de cadera y acetábulo izquierdo. Se realizó estudio de laboratorio con hallazgo de inhibidor lúpico positivo y anticuerpos anticardiolipina IgG elevados, posteriormente confirmados. (tabla 2)

Se diagnosticó SAF e inició tratamiento con enoxaparina 80 mg/día asociado a hidroxicloroquina persistiendo con severa limitación funcional y dolor con progresión de lesión en cadera izquierda requiriendo manejo quirúrgico. Pierde el seguimiento a los 10 meses.

Discusión: La osteonecrosis constituye una manifestación infrecuente del SAF y no forma parte de los criterios de clasificación actuales. Sin embargo, diversos estudios han sugerido que la trombosis de la microcirculación ósea podría desempeñar un papel central en su fisiopatología, favoreciendo fenómenos de isquemia y necrosis tisular. En pacientes jóvenes con osteonecrosis multifocal, especialmente en ausencia de traumatismos u otros factores de riesgo mayores, debe considerarse la búsqueda de estados protrombóticos subyacentes. El reconocimiento precoz de esta asociación podría favorecer un diagnóstico y tratamiento oportunos.

Tabla 1. Resultados de laboratorio del caso clínico n°1

Parámetros	Resultados 09/2025	Resultados 12/2025	Rango de referencia
Plaquetas	314.000/µL	243.000/µL	150,000 – 450,000 /µL
TP	78 %	73 %	70 – 120 %
TTPA	40 s	44 s	37 – 48 s
TT	0,96	0,99	≤ 1,20
Anticardiolipina IgG	1 GPL	2 GPL	0 – 10 GPL
Anticardiolipina IgM	1 MPL	2 MPL	0 – 7 MPL
Anti-β2GPI IgG	1 U/mL	1 U/mL	0 – 8 U/mL
Anti-β2GPI IgM	1 U/mL	1 U/mL	0 – 8 U/mL
Resistencia a la proteína C activada	2,80	-	≥ 1,80
Variante protrombina G20210A	No detectable	-	-
Inhibidor lúpico TTPA			
Paciente (Screening)	40 s	44 s	37 – 48 s
Inhibidor lúpico dRVVT			
Paciente (screening)	1,27	1,27	< 1,12
Corrección - mezcla P+N (screening)	No corrige	No corrige	-
Neutralización - paciente (confirmatoria)	Positivo	Positivo	-
Neutralización - mezcla P+N (confirmatoria)	Positivo	Positivo	-
Conclusiones	Inhibidor Lúpico Positivo	Inhibidor Lúpico Positivo	-

Tabla 2. Resultados de laboratorio del caso clínico n°2.

Parámetros	Resultados 05/2023	Resultados 08/2023	Rango de referencia
Plaquetas	239.000/µL	249.000/µL	150,000 – 450,000 /µL
TP	97 %	103 %	70 – 120 %
TTPA	36 s	40 s	37 – 48 s
TT	1,03	0,99	≤ 1,20
Factor VIII	150 UI/dL	130 UI/dL	50 – 150 UI/dL
Factor IX	105 UI/dL	90 UI/dL	50 – 150 UI/dL
Fibrinógeno	272 mg/dL	287 mg/dL	200 – 400 mg/dL
Anticardiolipina IgG	96 GPL	67 GPL	0 – 12 GPL
Anticardiolipina IgM	1 MPL	1 MPL	0 – 12 MPL
Anti-β2GPI IgG	15 UA/mL	3 UA/mL	0 – 12 UA/mL
Anti-β2GPI IgM	2 UA/mL	2 UA/mL	0 – 12 UA/mL
Variante protrombina G20210A	No detectable	-	-
Inhibidor lúpico TTPA			
Paciente (Screening)	36 s	40 s	37 – 48 s
Inhibidor lúpico dRVVT			
Paciente (screening)	1,42	1,32	≤1,12
Corrección - mezcla P+N (screening)	No corrige	No corrige	-
Neutralización - paciente (confirmatoria)	Positivo	Positivo	-
Conclusiones	Inhibidor Lúpico Positivo	Inhibidor Lúpico Positivo	-

8319

Resistencia al efecto anticoagulante de la heparina secundaria a déficit adquirido de antitrombina III en un paciente crítico con policitemia vera: abordaje diagnóstico sistemático.

Trombosis general

Begue G. [1], Mainetti G. [1], Corallo M. [1], Yánez A. [1], Villa R. [1]

[1] *Hospital de Agudos "Juan A. Fernández"*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
En pacientes críticos con riesgo concomitante de trombosis y hemorragia, el control de la respuesta al tratamiento anticoagulante resulta fundamental para optimizar las decisiones terapéuticas. Se presenta un caso de resistencia al efecto anticoagulante de la heparina en un paciente crítico con policitemia vera.

METODOLOGÍA:
Paciente de 50 años con diagnóstico de policitemia vera, JAK2 positiva, esplenectomizado, que evolucionó con trombocitosis severa recurrente y hepatomegalia, con escasa respuesta a la Hidroxiurea. La biopsia hepática evidenció infiltración hepática por células hematopoyéticas. Consultó al Servicio de Emergencias de nuestra institución por dolor y distensión abdominal. Laboratorio: hemoglobina 9,9 g/dL, leucocitos 102,7 × 10^3/mm^3, recuento plaquetario 2,5 × 10^6/mm^3, TP 20% y KPTT 45 segundos. La tomografía computada evidenció trombosis de la vena porta y ascitis, sin trombosis mesentérica.
Se indicó citorreducción asociada a anticoagulación. No presentaba sangrado mucocutáneo al ingreso. El estudio del factor von Willebrand mostró: antígeno VWF 166%, actividad VWF 81% y factor VIII 154%.
Se inició enoxaparina a dosis intermedias con monitorización mediante actividad anti-Xa. La actividad anti-Xa fue indetectable en determinaciones repetidas. Se verificó la correcta administración del fármaco. Se descartaron errores de técnica de aplicación, se modificó el sitio de aplicación, se corroboró la dosis y posteriormente se incrementó, persistiendo actividad anti-Xa de 0. Ante la persistencia de ausencia de actividad anti-Xa, se rotó a heparina sódica en infusión endovenosa continua, manteniéndose actividad anti-Xa indetectable.
Se descartaron causas farmacológicas y relacionadas con la administración. Se reevaluó la anticoagulación en forma sistemática. Durante la evolución presentó sangrado mucocutáneo. Se realizó tromboelastografía (ROTEM), que evidenció prolongación del CT en INTEM sin modificación en HEPTEM, compatible con ausencia de efecto anticoagulante de la heparina. Se solicitaron dosajes de factores de coagulación y antitrombina III. Los resultados mostraron factor V 14% y antitrombina III 21%.
El cuadro fue interpretado como resistencia al efecto anticoagulante de la heparina secundaria a déficit adquirido de antitrombina III. Se indicó concentrado de antitrombina III y reposición con plasma. Posteriormente se objetivó aparición transitoria de actividad anti-Xa luego de la infusión de plasma.

CONCLUSIONES:
La resistencia al efecto anticoagulante de la heparina requiere un abordaje diagnóstico sistemático. En este caso, se demuestra la ausencia de efecto anticoagulante mediante 2 métodos: actividad anti-Xa y tromboelastografía (ROTEM), luego de descartar las causas más frecuentes, orientando al diagnóstico de resistencia al efecto anticoagulante de la heparina secundaria a déficit adquirido de antitrombina III.

8321

Alteraciones hemostáticas en el síndrome hemofagocítico con falla hepática aguda: desafíos para diferenciar coagulopatía de consumo y coagulopatía por hepatopatía.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Rodriguez R. [1]

[1] *Hospital el Cruce*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Autores: Rafael Rodriguez, Alejandra Marti, Yamila Salerno.
Institución: Hospital de Alta Complejidad El Cruce "Dr. Néstor Carlos Kirchner". Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad hiperinflamatoria potencialmente mortal caracterizada por activación desregulada de macrófagos y linfocitos T, con disfunción multiorgánica.Las alteraciones hemostáticas son frecuentes e incluyen trombocitopenia, hipofibrinogenemia, hiperfibrinólisis y coagulación intravascular diseminada (CID).Sin embargo, la coexistencia de falla hepática aguda puede modificar estos parámetros, dificultando la interpretación del score ISTH y el diagnóstico diferencial entre coagulopatía de consumo y coagulopatía secundaria a hepatopatía.

Presentación del caso

Paciente masculino de 27 años con antecedentes de aplasia medular severa diagnosticada en 2019, tratado con timoglobulina y ciclosporina, con respuesta parcial.En 2024 fue sometido a trasplante haploidéntico de células progenitoras hematopoyéticas con donante hermano. Durante el período postrasplante inmediato presentó fiebre persistente, pancitopenia progresiva y neumonía desarrollando posteriormente falla hepática aguda. Los estudios evidenciaron hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y fenómenos de hemofagocitosis en médula ósea, cumpliendo criterios diagnósticos de SHF.

Desde el punto de vista hemostático presentó plaquetas de 23.000/mm^3, fibrinógeno de 85 mg/dL, concentración de protrombina del 77%, dímero D de 557 ng/mL y factor V del 8%.El score ISTH fue de 6 puntos, compatible con CID.Presentó gingivorragia y hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera gástrica con fondo cubierto por fibrina.Recibió dexametasona, etopósido, canakinumab y soporte transfusional.Evolucionó con deterioro clínico progresivo y falleció durante la internación.

Discusión

La interpretación de las alteraciones hemostáticas en pacientes con SHF representa un desafío cuando coexisten insuficiencia hepática aguda y sepsis, ya que estas entidades comparten trombocitopenia, hipofibrinogenemia, prolongación el tiempo de protrombina y elevación del dímero D, limitando la especificidad diagnóstica del score ISTH para CID.En nuestro paciente, la marcada disminución del factor V fue compatible con un compromiso severo de la función sintética hepática, mientras que la hipofibrinogenemia pudo estar favorecida tanto por la insuficiencia hepática como por mecanismos de consumo e hiperfibrinólisis descriptas en el SHF. La coexistencia de estos procesos dificultó atribuir a las alteraciones hemostáticas exclusivamente a una CID.

Si bien el score ISTH alcanzó 6 puntos, su interpretación debe realizarse junto con la evolución clínica, el comportamiento dinámico de los parámetros de coagulación y el grado de disfunción hepática. Actualmente no existe un score o biomarcador validado que permita diferenciar con certeza la CID de la coagulopatía secundaria a hepatopatía en pacientes con SHF; por ello, la integración del contexto clínico y fisiopatológico continúa siendo el pilar fundamental para su interpretación de estos trastornos hemostáticos.

8325

Evento cardioembólico sistémico tras Neuroablación por Bloqueo Auriculoventricular. A propósito de un caso.

Hemostasia y Trombosis en cardiología

Arcienega Rejas G. [1]

[1] *Hospital El Cruce Dr. Néstor Kirchner*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Autores: Arcienega Gabriel Isai Arcienega Rejas, Gachassin María Agustina, Estefanell Paloma, Rafael Rodríguez, Salerno Yamila, Marti Alejandra Mónica.
Institución: Hospital de Alta Complejidad El Cruce de Florencio Varela

Originalidad

Reporte de una complicación embólica sistémica simultánea (ACV) tras una Neuroablación cardíaca. Si bien el defecto septal iatrogénico post-punción es frecuente, la embolización multiterritorial es excepcional. El caso destaca un enfoque terapéutico innovador basado en anticoagulación oral transitoria y manejo médico conservador, así como la importancia de reconocer y prevenir los riesgos tromboembólicos asociados a esta estrategia.

Introducción

La Neuroablación cardíaca es una alternativa innovadora para el bloqueo auriculoventricular (BAV) avanzado. Sin embargo, el acceso mediante punción transeptal conlleva riesgos de lesiones endoteliales y cortocircuitos iatrogénicos, con potencial de desencadenar eventos embólicos sistémicos. Ante este escenario, la anticoagulación oral transitoria con acenocumarol para neutralizar el riesgo trombótico durante la cicatrización septal constituye una alternativa terapéutica.

Presentación de Caso clínico

Paciente femenina de 39 años, tabaquista, con antecedentes de BAV de segundo grado Mobitz II sintomática para mareos de larga evolución. Se realizó Neuroablación programada, egresando sin complicaciones inmediatas. A las dos semanas del procedimiento, reingresó por la guardia debido a un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. La RMN de encéfalo evidenció una pequeña lesión isquémica aguda cortical frontal izquierda de probable origen en comunicación residual interauricular en vías de cicatrización secundaria a punción transeptal.

Luego de estudios de etiologías tromboembólicas frecuentes se confirmó origen cardioembólico por persistencia de comunicación interauricular post-punción, iniciando tratamiento anticoagulante con acenocumarol por un período acotado de 3 meses. El fundamento de este esquema es otorgar el tiempo biológico necesario para la endotelización completa y el cierre espontáneo del defecto en el tabique. La paciente evolucionó de forma favorable y recibió el alta en condición estable.

Conclusiones y discusión

El desarrollo de un defecto septal iatrogénico por punción transeptal es una secuela frecuente (20-30% de los casos) pero la manifestación clínica a través de una embolia sistémica es una complicación infrecuente con alta morbimortalidad. Dado el elevado índice de cierre espontáneo de estos defectos mecánicos a mediano plazo, la recomendación terapéutica es la anticoagulación transitoria por 3 meses, durante endotelización septal.

8326

Incorporación del factor de von Willebrand al score ISTH: utilidad en el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada en sepsis

Laboratorio Clínico

Zambrano P. [1], Aranda F. [1], Cunto E. [2], Chediack V. [2], Chamorro J. [1], Lucero A. [1], Luque L. [1], Bocassi A. [1], Fontana L. [1], Perés S. [1]

[1] Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz - Sección Bioquímica, CABA, Argentina,
[2] Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz - Unidad de Terapia Intensiva, CABA, Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La activación endotelial constituye un mecanismo fisiopatológico central de la coagulopatía asociada a la sepsis. Este proceso dinámico puede manifestarse inicialmente como una coagulopatía temprana inducida por sepsis (CIS) y progresar hacia una coagulación intravascular diseminada (CID) manifiesta. Durante la sepsis, los niveles del factor de von Willebrand (FvW) se elevan, lo que refleja el daño endotelial subyacente. Sin embargo, la utilidad clínica de este biomarcador en el espectro de la coagulopatía asociada a sepsis aún no ha sido esclarecida. El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación entre los niveles plasmáticos de FvW y la gravedad de la coagulopatía asociada a sepsis, y determinar el valor diagnóstico de su incorporación al score ISTH-CID.

METODOLOGÍA:
Estudio observacional prospectivo en 89 pacientes adultos con sepsis (criterios Sepsis-3). Se recolectaron variables clínicas y de laboratorio dentro de las primeras 24 horas del diagnóstico. Los pacientes fueron estratificados en tres grupos según los scores ISTH-CIS e ISTH-CID: sin CIS (ISTH-CIS<4), CIS sin CID (ISTH-CIS≥4 e ISTH-CID<5) y CID manifiesta (ISTH-CID≥5). Los niveles de FvW (Liatest® VWF, Stago) fueron comparados entre grupos mediante las pruebas de Kruskal-Wallis y de múltiples comparaciones de Dunn. Su correlación con la gravedad de la coagulopatía se evaluó mediante el coeficiente de Spearman. Adicionalmente, se analizó una versión modificada del score ISTH-CID que incorporaba un punto adicional ante niveles de FvW superiores al percentilo 75, manteniendo el umbral diagnóstico original.

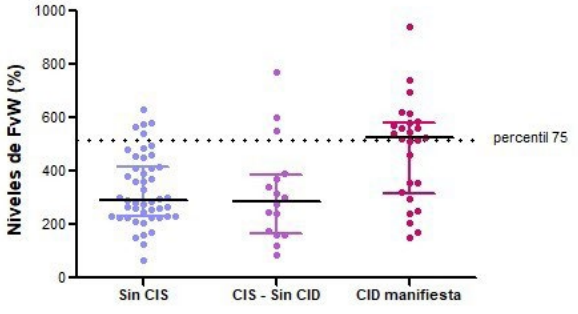
RESULTADOS:
Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes se detallan en la Tabla 1. No se observaron diferencias significativas en los niveles de FvW entre pacientes HIV+ y HIV-(p=0,421).
De acuerdo al criterio ISTH, 47 pacientes (52,8%) fueron clasificados sin CIS, 16 (18,0%) con CIS sin CID y 26 (29,2%) con CID manifiesta. Se observaron niveles significativamente más altos de FvW en pacientes con CID manifiesta (mediana: 525%; RIC: 313–582) respecto de los grupos sin CIS (293%; RIC: 233–417) y con CIS sin CID (288%; RIC: 168–383) (Figura 1). Se halló una correlación positiva moderada entre FvW y la gravedad de la coagulopatía (ρ=0,296; p=0,005). La incorporación del FvW al score ISTH-CID resultó en reclasificación mínima: 26 pacientes (29,2%) vs. 28 (31,5%) con el score modificado (κ=0,947).

CONCLUSIONES:
La determinación de niveles elevados de FvW podría servir como biomarcador de activación endotelial vinculado a una mayor gravedad de la coagulopatía asociada a sepsis. Sin embargo, su incorporación al score ISTH-CID no ofrecería un beneficio diagnóstico relevante.

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de la cohorte de pacientes con sepsis. Resultados expresados en porcentajes o en medianas con sus respectivos rangos intercuartilos

Variables	***Pacientes con sepsis n = 89***
Edad (años)	43 (32–57)
Sexo masculino, % (n)	62,9 (56)
SOFA	5 (3–7)
APACHE II	18 (12–22)
VIH positivo, % (n)	42,7 (38)
Etiología, % (n)	
Neumonía adquirida en la comunidad	69,7 (62)
Meningitis	13,5 (12)
Otras	16,8 (15)
Niveles de FvW, %	329 (237–519)
Mortalidad global, % (n)	36,0 (32)

Figura 1. Niveles del antígeno del FvW en pacientes estratificados según el estado coagulopático basado en los criterios ISTH-CIS/CID.



8328

Identificación de perfil de riesgo de desarrollo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes internados.

Trombosis general

Martinez M. [1], Cinara L. [2], Florencia G. [3], Molnar S. [4], Depaoli M. [2], Gnass J. [2], Ciarlo S. [2], Fedele J. [2], Gumpel C. [2]

[1] *Hospital Privado Rosario*
[2] *Hospital Privado de Rosario,*
[3] *Clinica Universitaria Reina Fabiola. ,*
[4] *Clinica Universitaria Reina Fabiola*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El TEV, es una de las principales causas de morbimortalidad prevenible en pacientes hospitalizados. A pesar de la estratificación de riesgo y de medidas de profilaxis, los eventos tromboembólicos continúan ocurriendo.
Objetivos:Analizar el perfil clínico de los pacientes que desarrollan eventos trombóticos durante la internación a pesar de las medidas adecuadas de prevención

METODOLOGÍA:
Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. Se incluyeron pacientes >18 años, que desarrollaron TEV durante la internación en 2 centros de alta complejidad: HPR(C1) y CURF(C2) entre 01/01/2020 y 31/05/2026
Se excluyeron pacientes internados por TEV.
Se compararon las variables demográficas entre los pacientes con y sin profilaxis farmacológica al momento del diagnóstico.
Para evaluar la adecuación de la tromboprofilaxis se realizó un análisis transversal en ambos centros utilizando las clasificaciones de Caprini y Padua para pacientes quirúrgicos y clinicos respectivamente.
Los datos se analizaron utilizando estadística descriptiva y análisis inferencial. Se aplicó prueba de Chi-cuadrado

RESULTADOS:
El estudio abarcó un período de 77 meses, durante el cual 138 pacientes desarrollaron TEV en internación. De ellos: 107(77,5%) se encontraban realizando tromboprofilaxis farmacológica: 99(92,5%) con enoxaparina y 8(7,5%) con heparina no fraccionada debido a falla renal y 31(21,8%) no recibieron profilaxis farmacológica: 20(66,7%) realizaron profilaxis mecánica y 11(33,3%) ningún tipo de tromboprofilaxis. Tabla 1
El grado de adecuación de tromboprofilaxis fue similar en ambos centros:C1: 78,7% y C2: 86% y superior al publicado en la literatura. Un 89,8% de la población con TEV tenía tromboprofilaxis adecuada.
La falla renal/hepática e internación en cuidados críticos se asociaron significativamente con la ausencia de tromboprofilaxis farmacológica
La mayor frecuencia de TEV en pacientes clínicos no oncológicos probablemente refleje una mayor adherencia a las recomendaciones de prevención.
La población de pacientes oncológicos (quirúrgicos y clínicos) presentaron frecuencias similares de trombosis con y sin profilaxis, sin evidenciar un patrón particular en cuanto a un desarrollo más precoz (<7días), o una mayor incidencia de TEP versus TVP.
La mortalidad del grupo analizado fue de 24(17%) pacientes.

CONCLUSIONES:
La población analizada no permitió identificar un perfil de riesgo de desarrollo de trombosis en pacientes internados.Destacamos la complejidad en la prevención del TEV y proponemos estudios prospectivos que nos permitan reconocer poblaciones que se beneficien de estrategias de tromboprofilaxis diferenciadas o más intensivas.

Tabla 1: Características de la población que desarrolló TEV durante internación

Variable	Total n=138	Tromboprofilaxis farmacológica n=107	Sin Tromboprofilaxis Farmacológica n=31	p
Edad: mediana	65 (18-92)	67 (18-92)	66 (32-90)	0,27
18-44 años	17(12)	15(14)	2(7)	
45-59 años	29(21)	23(21)	6(19)	
60-74 años	58(42)	40(38)	18(58)	
75-90 años	31(23)	26(24)	5(16)	
Más 90 años	3(2)	3(3)	0(0)	
Sexo, n (%)				0,39
F	74(53)	60(59)	14(45)	
M	64(47)	47(41)	17(55)	
Historia de TEV n(%)	7 (5)	5(5)	2(6)	0,65
COVID n(%)	11(8)	11(10)	0	0,12
Área de internación n(%)				0,010
Sala general	83(60)	71(66)	12(39)	
Cuidados Críticos	55(40)	36(34)	19(61)	
Tipo de internación n(%)				
Clínico no oncológico	41(30)	39(36)	2(6)	0,0015
Clinico oncologico	37(27)	27(25)	10(32)	0,44
Quirúrgico	19(14)	13(12)	6(19)	0,30
Quirúrgico oncológico	33(24)	22(21)	11(36)	0,09
Ortopédico	8(5)	6(6)	2(7)	0,87
Falla Renal n(%)	26(19)	15(14)	11(35)	0,015
Falla Hepática n(%)	14(10)	7(7)	7(23)	0,023
Días previo al evento n(%)				0,82
< 7 días	51(37)	38(36)	13(42)	
8-14	49(36)	39(37)	10(32)	
>14	38(27)	30(27)	8(26)	
Tipo de Trombosis n(%)				0,55
TVP	61(44)	48(46)	13(42)	
TEP	38(28)	31(28)	7(23)	
TVP + TEP	39(28)	28(26)	11(35)	

8334

Complicaciones trombóticas y hemorrágicas del tratamiento intervencionista en pacientes con tromboembolismo de pulmón (TEP) experiencia en un centro

Trombosis general

Depaoli M.[1], Cinara L.[2], Gnass J.[2], Martinez M.[2], Ciarlo S.[2], Cigalini I.[2], Fedele J.[2], Gumpel C.[2]

[1] *Hospital Privadode Rosario,*
[2] *Hospital Privado de Rosario*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El TEP es una de las principales causas de morbimortalidad. Las terapias de reperfusión han ganado terreno en el manejo agudo de pacientes con riesgo intermedio y alto, sin embargo no están siempre accesibles y continúan siendo objeto de debate.
El objetivo de nuestro trabajo es realizar un análisis de vida real de la eficacia y seguridad del tratamiento intervencionista del TEP en un centro de alta complejidad

METODOLOGÍA:
Análisis descriptivo retrospectivo. Se incluyeron pacientes adultos >18 años internados en HPR desde 01/12/2016 hasta 30/04/2026 con diagnóstico de TEP de riesgo intermedio alto y alto según criterios de la Sociedad Europea de Cardiologia que requirieron tratamiento intervencionista: líticos sistémicos(LS),líticos dirigidos por catéter(LDC) o trombectomía mecánica(TM). Los datos se obtuvieron del registro de TEP institucional. La población control fueron pacientes de igual grupo de riesgo que recibieron tratamiento anticoagulante.
Se utilizó alteplase como tratamiento trombolítico. Dosis 100 mg en infusión de 1 hora IV (LS) y 10-20 mg en infusión de 12 hs (LDC).
Los resultados se analizaron por el método de chi2

RESULTADOS:
De los 564 pacientes incluidos en el registro: 434 fueron excluidos por clasificar como categoría de riesgo bajo/ intermedio bajo. Se analizaron 131 pacientes: 64 mujeres y 67 hombres con una mediana de edad de 69 años (18-97); 51 pacientes recibieron 60 tratamientos intervencionistas (Gráfico 1) y 80 pacientes tratamiento anticoagulante.
Los resultados se muestran en la Tabla 1.
No hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución de la población por grupos de riesgo ni en valores basales de PSAP ni en la estratificación por HAS-BLED. Tampoco en cuanto al sangrado global, ni en los subgrupos analizados (según HAS-BLED, según tipo de intervención).
Es importante que a pesar de que el 82 % de la población intervenida pertenecia al grupo de alto y muy alto riesgo según HAS-BLED esto no se tradujo en complicación hemorrágica.
La disminución de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) en los pacientes intervenidos fue estadísticamente significativa.
La mortalidad fue mayor en los pacientes anticoagulados sin embargo no fue significativa al ajustarse por TEP.
Ningún paciente intervenido falleció por sangrado.

CONCLUSIONES:
El tratamiento intervencionista es una herramienta que permite una mejoria rápida, que puede salvar vidas en pacientes con compromiso hemodinámico secundario al TEP y que realizada en centros con experiencia es también una práctica segura.

Figura 1. Distribución de los tratamientos intervencionistas



TABLA 1. Comparación de las variables analizadas basales, evaluación de eficacia y seguridad en grupos de tratamiento intervencionista y anticoagulante

	Tratamiento intervencionista n=51	Tratamiento anticoagulante n=80	p
Grupo de riesgo n(%) -intermedio alto -alto riesgo	40 (78,45) 11 (21,55)	73 (91,25) 7 (8,75)	0,037
Re trombosis n(%)	2	1*	0,32
PSAP media(DS) -Basal: mmHg -post intervención mmHg	53 (+/- 15) 32 (+/- 10)	49,8 (+/- 14)	0,69 post vs pre: 0,02
HAS-BLED n(%) -Bajo y moderado -Alto -Muy alto	9 (17,64) 27 (52,9) 15 (29,4)	3 (3,75) 45 (55,5) 32 (40)	0,08 0,03 0,01
sangrado n(%)	14(23,3)	15(18,7)	0,5
sangrado según HAS-BLED -bajo y moderado n(%) -alto y muy alto n(%)	3 (33,3) 12 (28,5)	0 15 (19,4)	0,1
sangrado según intervención -líticos sistémicos n(%) -líticos locales -trombectomía	2 (40) 9 (29) 4 (17,39)		LS vs LDC: 0,62 LS+LDC vs = 0,3
mortalidad n(%) -total -derivada del TEP -por sangrado	5 (9,8) 3 (5,8) 0	25 (31,25) 6 (7,5) 4 (5)	0,004 0,62

*paciente inicialmente en tratamiento anticoagulante que complica con nuevo TEP con shock hemodinámico y requiere tratamiento intervencionista
PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar

8345

Cuando la Trombosis progresa pese a la anticoagulación: desafíos terapéuticos en un caso de Trombosis Venosa Profunda recurrente asociada a Cáncer

Trombosis general

Tomatis A. [1], Alvarez Bollea M. [1], Rocca M. [1]

[1] *Sanatorio Allende*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa constituye una de las principales complicaciones del cáncer y representa un importante desafío terapéutico cuando presenta recurrencia durante la anticoagulación. El manejo requiere una evaluación integral que considere la progresión tumoral, la optimización del tratamiento antitrombótico y, en casos seleccionados, estrategias intervencionistas.

Presentación del caso

Mujer de 47 años, tabaquista, consultó por tumoración cervical bilateral dolorosa, disfagia y descenso ponderal. La tomografía evidenció trombosis extensa de vena braquiocefálica, subclavia y yugular interna derechas, asociada a adenopatías mediastinales y lesión pulmonar espiculada en lóbulo superior izquierdo. Se decidio inicio de anticoagulación con Heparina de bajo peso molecular (HBPM): Enoxaparina.

El PET confirmó enfermedad ganglionar y pulmonar hipermetabólica. La biopsia ganglionar diagnosticó Adenocarcinoma metastásico de origen pulmonar. Tras el alta se indicó Apixabán; sin embargo, diez días después reingresa por progresión de la trombosis con extensión hacia la vena cava superior. Se inició anticoagulación con HBPM: Enoxaparina y tratamiento oncológico sistémico.

Durante la evolución presentó una nueva recurrencia trombótica bilateral yugulosubclavia, con síndrome de vena cava superior, edema facial y circulación colateral torácica, pese a anticoagulación adecuada y buena respuesta parcial al tratamiento oncologico. Se realizó consulta con Hemodinamia y la flebocavografia evidenció obstrucción venosa central bilateral, realizándose en segundo tiempo angioplastia con colocación de stent en vena innominada izquierda. Posteriormente continuó tratamiento con Enoxaparina, ajustando la dosis según niveles de anti-factor Xa, con evidencia ecográfica de recanalización parcial y mejoría clínica.

Discusión

El cáncer de pulmón presenta uno de los mayores riesgos de enfermedad tromboembolica venosa, particularmente durante los primeros meses posteriores al diagnóstico.

La recurrencia trombótica durante la anticoagulación constituye un escenario de alto riesgo que obliga a reevaluar la actividad tumoral, la adherencia al tratamiento, las posibles interacciones farmacológicas y la intensidad de la anticoagulación. En pacientes que presentan recurrencia bajo tratamiento con un DOAC, las guías recomiendan rotar a HBPM a dosis terapéuticas. Asimismo, cuando la recurrencia ocurre durante tratamiento con HBPM, se acepta incrementar la dosis y considerar el monitoreo mediante actividad anti-factor Xa cuando resulte clínicamente apropiado (1-5).

En pacientes con síndrome de vena cava superior secundario a obstrucción venosa trombótica la angioplastia con implante de stent constituye una alternativa eficaz para el alivio rápido de la obstrucción, siempre asociada al tratamiento anticoagulante y al adecuado control de la enfermedad oncológica (6).

8175

Errores preanalíticos hemostasia: análisis de 6727 muestras en 4 años en un hospital de referencia

Laboratorio: metodología

Ivan V. [(1)], Barrios B. [(1)]

[(1)] *Hospital de Campaña Escuela Hogar*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El 70% de los errores del laboratorio ocurren antes de que la muestra llegue al analizador, comprometiendo el diagnóstico y la seguridad del paciente. Aunque la fase preanalítica es la principal fuente de no conformidades, los datos locales sobre causas específicas en hemostasia son escasos. Identificar estos errores no solo mejorará la calidad, sino que permitirá optimizar recursos y evitará demoras en decisiones clínicas.
Objetivos: Analizar los errores preanalíticos en muestras de hemostasia, cuantificando la tasa global de rechazo (TGR), identificando las causas principales y su distribución por origen, con el fin de proponer indicadores de calidad (QI) específicos para el laboratorio.

METODOLOGÍA:
Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal realizado en el Servicio de Hematología y Hemostasia del Hospital de Campaña "Escuela Hogar" (mayo 2022–diciembre 2025). Se analizaron 6.727 muestras destinadas a pruebas de coagulación, recolectadas en tubos con citrato de sodio 3,2%. Se registraron incidentes preanalíticos y se aplicó estadística descriptiva para determinar frecuencias absolutas y relativas según procedencia, año y causa de rechazo.

RESULTADOS:
Se obtuvo una TGR del 1,45% (n=98). La hemólisis fue la causa principal (33,4%), seguida de interferencia por heparina (19,3%) y uso de tubo o anticoagulante incorrecto (11,2%). La clasificación operativa reveló que el 54,1% de los errores están vinculados a la extracción y manipulación de las muestras. Al analizar la procedencia, la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) concentró la mayoría de rechazos absolutos (54,1%), pero las muestras derivadas presentaron la tasa de rechazo relativa más elevada (12,7%). El análisis temporal mostró una mejora progresiva de la calidad entre 2022 (2,90%) y 2024 (0,38%), con un ligero incremento en 2025 (0,92%).

CONCLUSIONES:
Estos resultados evidencian que la gestión de calidad preanalítica es un proceso dinámico. A diferencia de reportes que priorizan el volumen insuficiente, en nuestra población la técnica de extracción y manipulación representa el factor crítico de riesgo operativo, con las muestras derivadas como un indicador relevante. Este trabajo trasciende la estadística para constituirse en un mapa de ruta hacia la excelencia asistencial. La implementación de los QI y la TGR aquí propuestos no sólo mitigará errores evitables, sino que elevará el estándar de seguridad del paciente, transformando datos en diagnósticos confiables fortaleciendo la toma de decisiones clínicas contra la incertidumbre del error de la etapa preanalítica. La colaboración interdisciplinaria entre médicos, enfermeros y el servicio de extracción es vital para reducir errores preanalíticos y asegurar diagnósticos confiables.

8251

Concordancia de la razón internacional normalizada (RIN) entre Coaguchek PRO II y Sta Compact MAX 3 (reactivo sta-neoptimal) en pacientes con tratamiento anticoagulante oral con antagonista de la vitamina K

Laboratorio: metodología

Sanz L. [1], Ontiveros A. [2], Falcon P. [2], Men P. [2], Cardarelli I. [2], Komjathi N. [2], Suarez G. [2], Zarza R. [2], Gallinger M. [2]

[1] *Hospital Jose Maria Penna*
[2] *Hospital Jose Maria Penna*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La determinación del RIN es fundamental para el monitoreo de la terapia de anticoagulación oral (TAO) con antagonistas de la vitamina K (AVK). Comparamos los resultados de RIN entre el CoaguChek Pro II y el STA Compact Max 3 para evaluar su concordancia entre ambos métodos.

METODOLOGÍA:
Estudio comparativo, transversal y observacional en 87 pacientes (39 hombres y 48 mujeres; edad media 62 años, rango 21–88) en seguimiento con AVK entre dic/2025 y ene/2026. Las muestras se obtuvieron por venopunción en tubos con citrato de sodio 3,2 % y se procesaron en el STA Compact Max 3 con STA-NeoPTimal (tromboplastina de conejo; método mecánico), método de referencia. Para el CoaguChek Pro II (tromboplastina recombinante humana;detección electroquímica) se utilizó sangre capilar. Se realizó una única medición por muestra en cada sistema. La comparación se efectuó según el documento EP09c de CLSI, mediante correlación de Pearson y Spearman, regresión de Passing-Bablok y de Deming, y gráfico de Bland-Altman (software MedCalc; significancia $p < 0,05$). Se consideró aceptable una diferencia ≤0,5 RIN entre métodos (criterio clínico).

RESULTADOS:
En las Figuras 1 y 2 se presentan los análisis comparativos. La correlación fue alta (Pearson r =0,973; Spearman ρ = 0,982). La regresión de Passing-Bablok no detectó error sistemático: pendiente 0,989 (IC95% 0,924–1,061) y ordenada −0,095 (IC95% −0,277 a 0,037); la de Deming un error constante negativo (ordenada −0,172; IC95% −0,307 a −0,019). El gráfico de Bland-Altman evidenció un sesgo pequeño, pero estadísticamente significativo de −0,107 RIN (IC95% −0,163 a −0,052; p = 0,0002), con límites de acuerdo del 95 % de −0,62 a +0,40 RIN; el 92 % de los pares mostró diferencias ≤0,5 RIN. Por tramos, la concordancia fue excelente hasta RIN ≤3,0 (98 % dentro de ±0,5) y aceptable en el rango de decisión 3,0–3,5 (94 %), pero se deterioró por encima de 4,5 RIN (33 % dentro de ±0,5; n = 6).

CONCLUSIONES:
Ambos métodos mostraron buena concordancia y una relación lineal. Dentro del criterio de ±0,5 RIN resultan comparables hasta RIN ≤3,0; en el rango de decisión clínica RIN 3,0 a 3,5 la concordancia fue aceptable a nivel de grupo, con mayor variabilidad individual. El CoaguChek ProII exhibió un ligero sesgo negativo, atribuible a la diferencia de tromboplastinas (humana recombinante vs conejo). Por encima de 3,5 RIN el escaso número de muestras impidió establecer comparabilidad; esos valores deben confirmarse con el método de referencia.

Figura 1. Diagrama de dispersión de los valores de RIN (n = 87) obtenidos con CoaguChek Pro II (eje Y) frente al STA Compact Max 3 con STA-NeoPTimal (eje X, método de referencia). Se muestran la recta de identidad (y = x) y las rectas de regresión de Passing-Bablok (y = −0,095 + 0,989x) y de Deming (y = −0,172 + 1,024x). r = 0,973 Las rectas de regresión se superponen casi por completo con la recta de identidad, reflejando la elevada concordancia entre ambos métodos en todo el intervalo analizado (RIN 1,0–8,1)

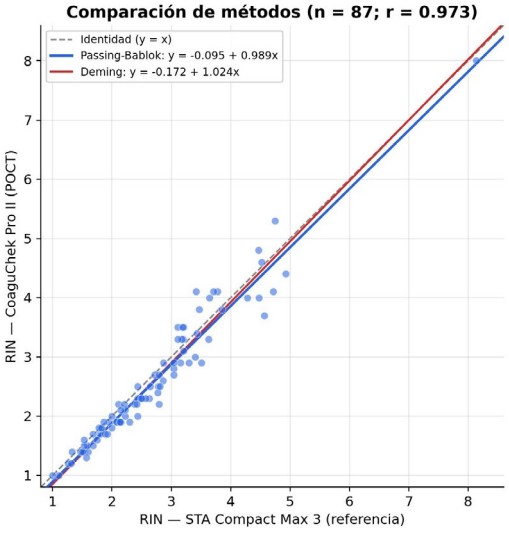
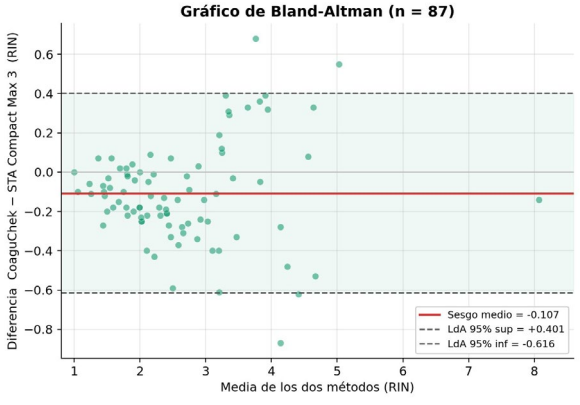


Figura 2. Gráfico de Bland-Altman (n = 87). Se representa la diferencia entre métodos (CoaguChek Pro II − STA Compact Max 3, eje Y) frente a la media de ambos (eje X). La línea continua indica el sesgo medio (−0,107 RIN) y las líneas discontinuas los límites de acuerdo del 95 % (−0,62 a +0,40 INR). La dispersión de las diferencias aumenta a valores de RIN más altos, lo que refleja una menor concordancia en el rango supraterapéutico



8252

Comparación de pruebas de coagulación de rutina utizando diferentes reactivos y métodos de detección

Laboratorio: metodología

Reynoso C. [1], Villacé M. [1], Gomez M. [1], Bastos L. [1]

[1] *Hospital Municipal Príncipe De Asturias*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

Introducción

El tiempo de protrombina (TP), el índice internacional normalizado (INR) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), se encuentran entre las pruebas de coagulación que se realizan en los laboratorios de rutina. Estas pruebas se pueden realizar utilizando dos sistemas tecnológicos diferentes basados en metodologías de detección de coágulos: mecánicas (mec) y ópticas (opt), así como reactivos de diferente composición y sensibilidad.

Objetivos

Comparar los valores de TP, INR y TTPa obtenidos mediante el método mecánico y dos reactivos diferentes, y evaluar estos valores según nuestro método de referencia (método óptico).

METODOLOGÍA:

Realizamos la determinación de TP, INR y TTPa en 218 muestras de plasma citratado, obtenidas en el laboratorio de nuestro hospital. Se procesaron mediante un analizador de coagulación semiautomático Succeeder SF-400 (mecánico) y el método óptico (manual).
Para el TP utilizamos los siguientes reactivos: Neoplastin CI plus, Stago (ISI 1,19) y Succeeder (ISI 1,04) (VR:70-120%); y para el TTPa, C.K. prest (Stago) (VR:25-40 segundos) y Succeeder (VR:27-40 segundos).
Se llevó a cabo un análisis de coeficientes de correlación con SPSS para evaluar las correlaciones entre variables, también un análisis de regresión de Passing-Bablok para comparar los valores de TP, INR y TTPa entre los dos dispositivos y reactivos.

RESULTADOS:

Se encontró un excelente nivel de concordancia (CCI>0.75) estadísticamente significativa entre los valores de TP e INR medidos con el analizador de coagulación semiautomático Succeeder SF-400 y el método óptico manual, utilizando ambos reactivos (tabla 1).
Además, se observó un excelente nivel de concordancia estadísticamente significativa para los valores de TTPa utilizando ckprest. Sin embargo, se obtuvo un buen nivel de concordancia estadísticamente comparables entre ckprest y Succeeder (tabla 2).
Los resultados de la regresión de Passing-Bablok indicaron: una diferencia sistemática para la medición de TP pero ninguna diferencia proporcional para Neoplastin (opt) vs succeeder (mec). No se encontraron diferencias sistemáticas ni proporcionales para el INR medido entre ambos métodos y reactivos, tampoco para los valores de TTPa entre ambos métodos para ckprest pero si se encontraron diferencias sistemáticas o proporcionales para la compararción ckprest (opt) vs succeeder (mec) y ckprest (mec) vs succeeder (mec).

CONCLUSIONES:

Los resultados del método mecánico fueron consistentes y fiables en comparación con el método óptico. La comparación entre los dos reactivos diferentes mostró una excelente concordancia estadística para el TP y INR. Para el TTPa, se observó una excelente concordancia entre ambos métodos con ckprest, pero no así con succeeder.

Tabla 1

TP (%)	ICC	P (P-B)	p	TP (RIN)	ICC	P (P-B)	p
Neoplastin (opt) vs Neoplastin (mec)	0.965	0.22	0.008	Neoplastin (opt) vs Neoplastin (mec)	0.973	0.52	0.011
Neoplastin (opt) vs succeeder (mec)	0.846	0.12	<0.01	Neoplastin (opt) vs succeeder (mec)	0.902	0.18	<0.01
Neoplastin (mec) vs succeeder (mec)	0.940	0.18	<0.01	Neoplastin (mec) vs succeeder (mec)	0.960	0.25	<0.01

Tabla 2

TTPa	ICC	P (P-B)	p
ckprest (opt) vs ckprest (mec)	0.971	0.41	0.015
ckprest (opt) vs succeeder (mec)	0.800	<0.01	<0.01
ckprest (mec) vs succeeder (mec)	0.750	<0.01	<0.01

8303

Desarrollo y aplicación de una herramienta basada en error grid clínico para evaluar el impacto potencial de la variabilidad analítica del RIN en scores de priorización para trasplante hepático

Laboratorio, calidad y metodología

Mendoza D. [1], Benavídez C. [1], Gonzalez Cid M. [1], Heinlein M. [2], Sala M. [1], Sliwa F. [1], Goedelmann C. [1]

[1] *Hospital Garrahan*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La Evaluación Externa de la Calidad (EQA) valora el desempeño analítico mediante criterios de aceptación definidos, que no necesariamente contemplan el impacto clínico cuando los resultados intervienen en modelos de decisión. En Argentina, la priorización para trasplante hepático utiliza los scores MELD-Sodio (≥12 años) y PELD (<12 años), ambos incorporan al Ratio Internacional Normalizado (RIN) como variable de cálculo. El objetivo de este trabajo fue desarrollar y aplicar una herramienta basada en Error Grid clínico para evaluar el impacto potencial de la variabilidad analítica del RIN sobre estos scores.

METODOLOGÍA:
Se desarrolló una aplicación informática basada en un Error Grid clínico integrando el RIN con los scores MELD-Sodio y PELD. La herramienta evalúa el impacto de variaciones del RIN dentro de límites aceptados por EQA en escenarios clínicos predefinidos.
Se realizó una simulación utilizando el RIN consenso y los límites de aceptación de RIQAS (±17,8%), calculando los scores de referencia y los obtenidos con los extremos de variación analítica, clasificando el impacto según zonas del Error Grid.
Posteriormente, se aplicó la herramienta a 58 resultados RIQAS, obtenidos en dos STA Compact MAX, con criterios de aceptación del programa cumplidos. Se evaluaron ocho escenarios clínicos simulados (cuatro MELD-Sodio y cuatro PELD), analizando 464 combinaciones de RIN, instrumento y score clínico. Las zonas A+B se consideraron de bajo impacto potencial y las zonas D+E de potencial impacto clínico significativo.

RESULTADOS:
La simulación inicial mostró que variaciones del RIN dentro de los límites aceptados por EQA pueden modificar los scores de priorización, con diferencias de hasta 3 a 4 puntos según el escenario clínico (Tabla 1).
La aplicación de la herramienta mostró para MELD-Sodio 96,1% de evaluaciones en zonas A+B y 3,9% en zonas D+E, mientras que para PELD se observó 93,5% en zonas A+B y 6,0% en zonas D+E (Tabla 2). La comparación entre instrumentos mostró resultados equivalentes (Tabla 3).

CONCLUSIONES:
La aplicación de la herramienta a resultados de EQA del laboratorio mostró que la mayoría de las evaluaciones se ubicaron en zonas de bajo impacto clínico potencial, evidenciando un adecuado desempeño clínico en los escenarios evaluados. Sin embargo, la simulación identificó que variaciones del RIN analíticamente aceptables pueden generar cambios potencialmente relevantes en scores de priorización para trasplante hepático. Estos resultados destacan la importancia de complementar la evaluación analítica tradicional con herramientas que incorporen el impacto clínico, fortaleciendo la gestión del riesgo en determinaciones de hemostasia con implicancias en la toma de decisiones.

Tabla 1: Simulación del impacto de la variabilidad analítica del RIN sobre los scores MELD-Sodio y PELD mediante Error Grid clínico en escenarios seleccionados

Escenario MELD-Na intermedio (≈20)								
Parámetros clínicos: Bilirrubina: 3,0 mg/dL · Creatinina: 0,9 mg/dL · Sodio: 135 mEq/L								
RIN consenso	RIN mínimo (-17,8%)	RIN máximo (+17,8%)	MELD-Na ref	MELD-Na mín	MELD-Na máx	ΔMELD-Na máx	Zona (lím. inf.)	Zona (lím. sup.)
1,5	1,23	1,77	17	16	19	+2	A	B
2	1,64	2,36	20	18	22	+2	D	B
2,5	2,05	2,94	23	21	24	+2	B	A
3	2,47	3,53	24	23	26	+2	A	D
3,5	2,88	4,12	26	23	27	+3	D	A

Escenario PELD alto (≈20)								
Parámetros clínicos: Bilirrubina: 6,5 mg/dL · Albúmina: 2,4 g/dL · Edad: ≥1 año · Retraso crecimiento: No								
RIN consenso	RIN mínimo (-17,8%)	RIN máximo (+17,8%)	PELD ref	PELD mín	PELD máx	ΔPELD máx	Zona (lím. inf.)	Zona (lím. sup.)
1,5	1,23	1,77	10	7	14	+4	D	C
2	1,64	2,36	16	12	19	+4	D	C
2,5	2,05	2,94	20	16	23	+4	D	C
3	2,47	3,53	23	20	26	+3	C	D
3,5	2,88	4,12	26	23	29	+3	D	C

Tabla 2: Distribución por zonas del Error Grid según escenario clínico. **Tabla 3.** Distribución por zonas del Error Grid según equipos

Tabla 2. Distribución por zonas del Error Grid según escenario clínico

Escenario	n	% Zona A+B	% Zona C	% Zona D+E
MELD-Na bajo (≈15)	58	100,0	0,0	0,0
MELD-Na intermedio (≈20)	58	96,6	0,0	3,4
MELD-Na alto (≈25)	58	98,3	0,0	1,7
MELD-Na muy alto (≈30)	58	89,7	0,0	10,3
PELD bajo (≈10)	58	100,0	0,0	0,0
PELD moderado (≈15)	58	91,4	0,0	8,6
PELD alto (≈20)	58	91,4	0,0	8,6
PELD muy alto (≈25)	58	91,4	1,0	6,9

Tabla 3. Distribución por zonas del Error Grid según equipos

Instrumento	n	% Zona A+B	% Zona C	% Zona D+E
STA Compact Max 1	232	94,4%	0,4%	5,2%
STA Compact Max 2	232	95,3%	0,0%	4,7%

8310

Nuevos aportes de la física experimental al estudio de la hemostasia

Laboratorio Clínico

Raviola M. [1], Tendela L. [2], Alet A. [3], Moschini G. [4], Galassi M. [3], Galassi M. [3], Galizzi G. [3], Maroni G. [5], Gaggioli O. [5], Casesi P. [5], Rabin J. [5], Bonavita D. [5], Bonavita D. [5], Pratti A. [5], Detarsio G. [5]

[1] UNR,
[2] Instituto de Física de Rosario. IFIR-CONICET. Rosario. Argentina. ,
[3] Instituto de Física de Rosario. IFIR-CONICET. Rosario. Argentina,
[4] Facultad de Ciencias Exactas Ingeniería y Agrimensura. FCEyA. UNR. Rosario. Argentina.,
[5] Cátedra de Hematología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. UNR. Rosario

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

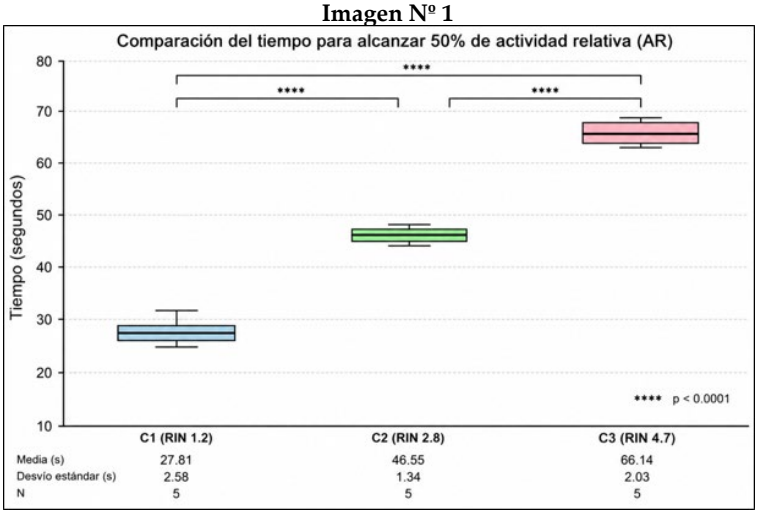
HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Al iluminar una superficie ópticamente heterogénea con un haz láser, la luz dispersada origina un patrón de puntos brillantes y oscuros distribuidos al azar. Un patrón similar se produce cuando la luz coherente atraviesa un medio con variaciones aleatorias en su índice de refracción. Este fenómeno recibe el nombre de patrón speckle. En un estudio anterior observamos que este fenómeno óptico es capaz de evidenciar los cambios de índice de refracción que ocurren en el plasma durante el proceso de formación de la malla de fibrina.
El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar las variaciones del patrón de speckle al procesar diferentes niveles de plasma calibrador comercial de Razón Internacional Normalizada (RIN).

METODOLOGÍA:
Se utilizaron tres niveles de plasma calibrador liofilizado (C) Pacific Hemostasis® (C1: RIN 1.2, C2: RIN 2.8, C3: RIN 4.7) y tromboplastina recombinante Innovin Siemens®. Como fuente luminosa se utilizó un láser de He-Ne de longitud de onda 633nm y potencia 60mW. Los datos fueron registrados con un sistema basado en una cámara de vídeo que adquiere 200 imágenes por segundo. Las determinaciones del tiempo de protrombina (TP) para cada C se realizaron por quintuplicado y en cada caso se determinó el tiempo que tarda en alcanzar el 50% de la actividad relativa (AR) del patrón de speckle, parámetro obtenido a partir del análisis temporal de las imágenes.

RESULTADOS:
El tiempo promedio en cada grupo de mediciones fue el siguiente: C1: 27.81±2.59seg., C2: 46.65±1.39seg, C3: 66.14±2.00seg. El análisis estadístico permite determinar que existe diferencia significativa entre los tres grupos de datos ($p<0.0001$)

CONCLUSIONES:
Los resultados obtenidos permitieron diferenciar claramente el comportamiento de los tres plasmas calibradores evaluados. Asimismo, respaldan la utilidad del análisis del patrón de speckle para detectar los cambios ópticos asociados a la polimerización de la fibrina durante la coagulación en plasmas con diferentes niveles de RIN. Finalmente, estos hallazgos plantean la posibilidad de aplicar esta tecnología al desarrollo de nuevos sistemas para el análisis de la coagulación.

Imagen Nº 1



8324

"Ensayos de mezcla con plasma normal para tiempo de trombina: evaluación de diferentes criterios y puntos de corte"

Laboratorio, calidad y metodología

Berger C. [1], Lopez M. [1], Diaz B. [2], Martinuzzo M. [1], Barrera L. [1]

[1] *Hospital Italiano de Buenos Aires. Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires,*
[2] *Hospital Italiano de Buenos Aires*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
En publicaciones recientes se han analizado diferentes criterios y puntos de corte (PC) para los ensayos de mezcla (EMez) con plasma normal de las pruebas de TP y APTT. Sin embargo, no hay referencias respecto al análisis de EMez de la prueba de tiempo de trombina (TT).
Objetivo: analizar diferentes criterios y establecer PC para EMez de TT

METODOLOGÍA:
Se analizaron muestras de plasma citratado de voluntarios sanos (n = 60), pacientes con heparina no fraccionada (n = 10), heparina de bajo peso molecular (n = 9), dabigatran (n = 18)), pacientes con disfibrinogenemia (n = 9), hipofibrinogenemia adquirida (n = 9) y con productos de degradación de fibrinógeno y/o fibrina elevados (PDF) (n = 3).
En coagulómetros ACL TOP se realizaron las determinaciones de TT y TT EMez con pool normal empleando el reactivo HemosIL Thrombin Time.
Criterios para evaluar corrección/no corrección: razón mezcla/normal (M/N), ICA (%) y % de Corrección (%).
PC de los diferentes criterios: percentilo 97.5 y 99 de voluntarios sanos, curvas ROC.
Estadística: test de Wilcoxon, prueba U de Mann-Whitney y curvas ROC en programa SPSS 23.

RESULTADOS:
En la tabla I se observan los valores de las áreas bajo la curva ROC para los 3 criterios de EMez y los datos de sensibilidad y especificidad de cada criterio y PC. La razón M/N presentó el mejor área bajo la curva, con mejor sensibilidad y especificidad para el PC establecido por curva ROC. Por otra parte, el % de corrección no presentó una buena performance para Emez de TT.
En la tabla II se especifica para los diferentes grupos evaluados el % de muestras que no corrigen considerando distintos PC para razón M/N e ICA. Los dos criterios presentaron buena performance en la detección del efecto inhibitorio para HNF y dabigatran y en menor medida para LMWH. En las disfibrinogenemias, con la razón M/N se detectó un mayor % de efecto inhibitorio respecto al ICA. Para hipofibrinogenemia adquirida, el mejor perfil de respuesta se obtuvo con la razón M/N considerando el PC por curva ROC. En los pacientes con PDF elevados, la razón M/N y el ICA presentaron un comportamiento similar.

CONCLUSIONES:
La razón M/N es el criterio con mejor sensibilidad y especificidad utilizando el PC establecido por curva ROC, con buen perfil de respuesta para detectar efecto inhibitorio. Se recomienda que cada laboratorio verifique los PC para el sistema reactivo-instrumento utilizado.

Tabla I. Área bajo la curva ROC. Sensibilidad y Especificidad para los diferentes criterios y PC

Criterio	Area bajo la curva
Razón Mezcla/normal	0,838
ICA	0,761
% de corrección	0,42

Criterio	Origen Punto de corte	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Razón M/N	Percentilo 97.5	1,17	88,6	0
	Percentilo 99	1,2	84,1	37,5
	Mejor punto curva ROC	1,23	84,1	75
ICA (%)	Percentilo 97.5	12,9	81,8	37,5
	Percentilo 99	14,6	72,7	62,5
	Mejor punto curva ROC	13,8	79,5	62,5

Tabla II. % de muestras que no corrigen considerando distintos PC para razón M/N e ICA

% de muestras que no presentan corrección						
	Razón mezcla/normal			ICA		
Condición	Percentilo 97,5	Percentilo 99	Mejor punto curva ROC	Percentilo 97,5	Percentilo 99	Mejor punto curva ROC
	PC 1,17	PC 1,20	PC 1,23	PC 12,9	PC 14,6	PC 13,8
HNF	100	100	100	90	70	90
LMWH	67	67	67	55	44	55
Dabigatran	100	100	100	100	100	100
Disfibrinogenemia	67	67	44	44	33	33
Hipofibrinogenemia adquirida	100	67	33	67	44	44
PDF elevado	100	67	67	100	67	67

8339

Aplicación de reglas lógicas para la autovalidación de analitos en el laboratorio de hemostasia.

Laboratorio, calidad y metodología

Moreno L. [1]

[1] *GMigliarino Consultores*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Mejorar los tiempos de respuesta en el laboratorio de hemostasia utilizando herramientas como la autovalidación para las pruebas globales de coagulación (TP; APTT; Fibrinógeno; TT). La autovalidación consiste en una serie de reglas establecidas por el laboratorio, que permiten optimizar procesos, brindando tiempos de entrega de resultados (TAT) acorde a las necesidades de los pacientes.

METODOLOGÍA:
Es necesario contar con las siguientes herramientas: A-SIL (Sistema Informático de laboratorio) que cuente con toda la información del paciente tal como edad, sexo y datos históricos sobre el cual se aplicaran las reglas lógicas de autovalidación; B-Equipos Automatizados (Coagulómetros) conectados al SIL. Para la autovalidación, es importante establecer reglas lógicas o filtros, que permitan solo la liberación de resultados dentro de los valores históricos del paciente o normales establecidos por el laboratorio. Se pueden aplicar las siguientes reglas lógicas:1- Transmisión de alarmas desde el coagulómetro al SIL; 2-Contar con Control Estadístico interno de Calidad (CEIC); 3-Intervalo Biológico de Referencia;4-Establecimiento de Valores Críticos;5- Delta Check, utilizando el cálculo del RCV (Reference Change Value); 6-Retención de resultados no numéricos;7-Uso de resultados vinculados entre si (ejemplo valores TP y RIN, ambos son patológicos o normales); 8-Control de Calidad Externo (CCE). El cálculo del RCV representa cual es la diferencia entre dos resultados sucesivos, adjudicados a cambios relacionados a la metodología, teniendo en cuenta el CV analítico y a la variabilidad biológica del individuo.

RESULTADOS:
La aplicación de las reglas lógicas o filtros mencionados y el aseguramiento de la Calidad por medio de CEIC y CCE a los analitos que se procesan en el laboratorio de hemostasia, permitirá: Liberación Inmediata de resultados; Repetición y de requerirse estudio de mezclas; Uso de pruebas reflexivas (pruebas complementarias frente a resultados anormales de TP o APTT) ; Mayor disponibilidad del bioquímico para el análisis final de los resultados emitidos según la clínica del paciente; Supresión selectiva por parte del SIL frente a presencia de fallas en el proceso de autovalidación.

CONCLUSIONES:
La autovalidación de resultados es un proceso en el cual algoritmos aplicados al SIL ejecutan acciones automatizadas sobre un subconjunto definido de resultados de laboratorio sin requerir la intervención manual de un Bioquímico. El uso de estas reglas brinda, mayor seguridad en cuanto a la información que se brinda al médico. Esto permite optimizar los procesos asegurando los tiempos de respuesta (TAT) adecuados y ofrecer servicios clínicamente útiles.

8159

El rol del laboratorio de hemostasia en el diagnóstico y monitoreo terapéutico de hemofilia adquirida: a propósito de un caso en Mar del Plata.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Ruggiero M. [1], Siguiroff C. [1], Blanco S. [1], Paoletti M. [2], Paoletti C. [1]

[1] *Laboratorio 25 de Mayo. Mar del Plata,*
[2] *Clínica 25 de Mayo. Mar del Plata*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

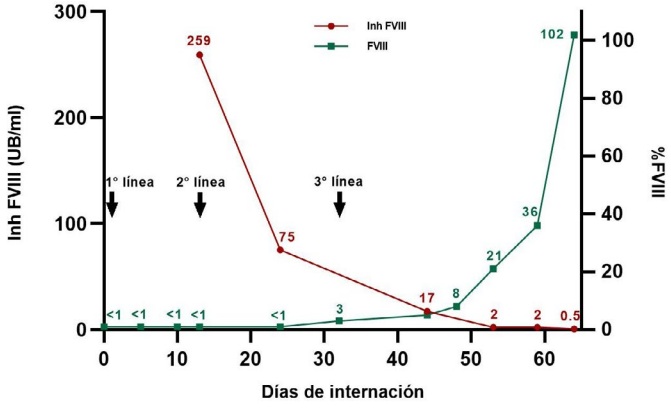
Introducción: La hemofilia adquirida (HA) es una coagulopatía autoinmune infrecuente en adultos, potencialmente fatal. Su baja prevalencia y presentación heterogénea suelen retrasar el diagnóstico, elevando la morbimortalidad por sangrados severos. Este caso muestra un cuadro clínico crítico donde las herramientas analíticas especializadas del laboratorio guiaron con éxito decisiones terapéuticas complejas.

Descripción del caso: Paciente femenina de 71 años con antecedentes de hipotiroidismo y canal estrecho lumbar con requerimiento de múltiples intervenciones quirúrgicas consultó por hematomas espontáneos y anemia. Al ingreso evidenció recuento plaquetario, función renal, hepatograma y tiempo de protrombina normales, pero un tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) mayor a 120 segundos. El laboratorio de hemostasia profundizó el estudio de la vía intrínseca mediante la prueba de corrección con pool de plasma normal y se evidenció la presencia de un inhibidor tiempo-temperatura dependiente. Se calculó la potenciación de la inhibición del APTT siendo del 45.8% mediante técnica de mezclas inmediata e incubada durante 2hs a 37 °C. El dosaje de factor IX, antígeno y actividad de Von Willebrand fueron normales junto a un anticoagulante lúpico negativo. Por su parte, el factor VIII funcional (FVIII) fue menor al 1%. Se detectaron anticuerpos antinucleares positivos (título 1:160), lo cual sugiere una etiología autoinmune subyacente al trastorno de coagulación. Finalmente, se tituló el inhibidor específico contra el FVIII mediante el método de Bethesda, siendo de 259 UB/ml.

Confirmado el diagnóstico de HA, se inició tratamiento inmunosupresor escalonado con metilprednisolona, ciclofosfamida y finalmente rituximab. Para el manejo hemostático ante la aparición de múltiples hematomas, se instauró soporte con ácido tranexámico, hierro endovenoso y factor VII recombinante activado (rFVIIa). Tras optimizar el esquema inmunosupresor, la paciente presentó una buena evolución clínica. Los controles semanales de laboratorio mostraron un descenso del inhibidor a 0.5 UB/ml y una normalización del FVIII hasta alcanzar el 102%, otorgándole el alta sanatorial tras la remisión completa del cuadro.

Discusión. Ante un cuadro hemorrágico y un APTT prolongado, el laboratorio es fundamental para el diagnóstico de HA. Las pruebas de mezcla con pool de plasma normal y la titulación del inhibidor del FVIII permitieron no solo confirmar el diagnóstico de baja prevalencia, sino monitorear con precisión la erradicación del inhibidor. La correlación del aumento del FVIII y la disminución del inhibidor (Imagen N°1) como respuesta al esquema inmunosupresor en conjunto con el rFVIIa muestra el éxito terapéutico para la hemofilia adquirida.

Imagen Nº 1. Evolución cronológica de los niveles de FVIII y el título del inhibidor como consecuencia del tratamiento escalonado basado en inmunosupresores. Las flechas indican la instauración de las distintas líneas terapéuticas inmunosupresoras: 1°Línea: metilprednisolona. 2°Línea: ciclofosfamida. 3°Línea: rituximab.



8172

Prueba de desmopresina (DDAVP) en la enfermedad de von Willebrand (VWD): respuesta de los parámetros de laboratorio e impacto diagnóstico

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Blanco A. [1], Castera S. [1], Casinelli M. [1], Ingratti M. [1], Alberto M. [1], Sánchez Luceros A. [2]

[1] *Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina,*
[2] *IIHEMA e IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La respuesta a la DDAVP en VWD, utilizada para prevenir o detener sangrados, depende de la disponibilidad, la secreción y la depuración del factor von Willebrand (VWF), así como de la variabilidad interindividual.
Objetivo: analizar los factores que influyen en la respuesta y su impacto en el diagnóstico.

METODOLOGÍA:
Sujetos: evaluamos 96 pacientes consecutivos VWD tipo 1 (VWD1) (73/96 mujeres; 24 [6-57] años; 32 ≤18 años) y 10 con VWD tipo 2 (VWD2) (8/10 mujeres; 30 [7-50] años), definidos según valores históricos de actividad (2021-2025). Tras la obtención del consentimiento informado, se administró DDAVP intravenoso (0,3 µg/kg) y se evaluó a los pacientes antes y después de 1 h y 2 h de la infusión. Se excluyeron pacientes con trastornos hemorrágicos de causa desconocida y con hemofilia.
Laboratorio: se analizaron factor VIII, VWF:Ag (ELISA), VWF:RCo (agregometría) y VWF:CB3 (ELISA, colágeno tipo III). Se calcularon las relaciones post (1 h o 2 h)/basal y se evaluó la influencia de la edad, el sexo y los niveles basales en la respuesta.

RESULTADOS:
Tabla: medianas antes y después de la administración de DDAVP.
Figura: comportamiento del VWF:Ag y la actividad del VWF en VWD1 (A) y VWD2 (B).
• Respuesta a la DDAVP. VWD1: la respuesta se mantuvo excepto en 7/96 casos con disminución ≥30%; la relación post/basal fue ≥2 en la mayoría (95-97%); en casos con relación <2, la actividad se mantuvo >50 UI/dL. VWD2: respuesta heterogénea; VWF:Ag aumentó en todos los casos; actividad >50 UI/dL en 6/10; 4/10 mostraron disminución ≥30% a las 2 h.
• Cocientes post/basal: mostraron relación inversa los con niveles basales de VWF:Ag (r^2 = 0,45/0,36), VWF:RCo (r^2 = 0,44/0,50) y VWF:CB3 (r^2 = 0,28/0,20) en VWD1, probablemente por los valores basales más elevados debido al estrés de la prueba. No se observó correlación con edad ni sexo (p <0,05). El reducido número de pacientes con VWD2 impide conclusiones definitivas.
• Impacto diagnóstico: en 7 individuos con disminución ≥30% se determinarán propéptido y multímeros; en 4 con VWF:RCo muy bajo se confirmó la relación actividad/antígeno <0,70; 5 pacientes con resultados previos en el límite presentaron actividad basal por debajo del valor de corte.

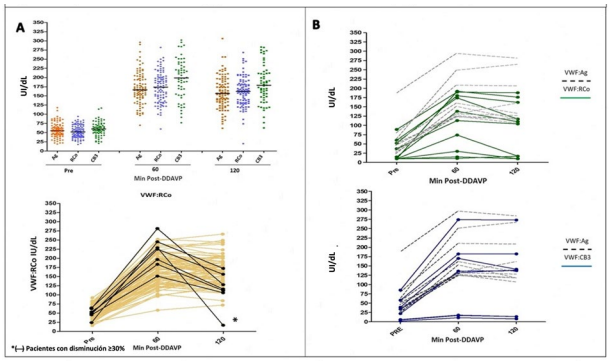
CONCLUSIONES:
La respuesta fue adecuada en la mayoría de los VWD1 y en algunos VWD2. La DDAVP constituye un tratamiento asequible y económico para intervenciones programadas o situaciones de urgencia, incluso en pacientes con respuesta parcial; hecho relevante en países con acceso limitado a la asistencia sanitaria.

Tabla. Mediana [rango] antes y después de la infusión de DDAVP en VWD1 y VWD2

	VR	VWD1	VWD2
n		96	10
Mujeres		73	8
Varones		23	2
Edad (años)*		24 [6-57]	30 [7-50]
FVIII (UI/dL)*	50-150	50 [19-120]	51 [18-120]
Relación post/basal 1h		2,80 [1,30-5,33]	2,79 [1,94-5,33]
Relación post/basal 2h		2,73 [1,30-5,33]	2,70 [2,22-5,00]
VWF:Ag (UI/dL)*	50-150	56 [19-118]	48 [23-188]
Relación post/basal 1h		3,19 [1,56-7,40]	3,31 [1,59-6,65]
Relación post/basal 2h		2,90 [1,45-6,40]	3,24 [1,52-5,13]
VWF:RCo (UI/dL)*	50-150	52 [18-94]	12 [10-89]
Relación post/basal 1h		3,33 [1,83-9,11]	3,03 [1,10-19,2]
Relación post/basal 2h		3,14 [0,30-6,93]	2,03 [0,10-17,6]
VWF:CB3 (UI/dL)*	60-160	60 [21-117]°	28 [2-85]°°
Relación post/basal 1h		3,45 [1,36-7,31]	3,64 [3,00-6,18]
Relación post/basal 2h		3,19 [1,44-6,06]	3,42 [2,33-6,23]

VR: valores de referencia; (*) mediana [min-máx.]; (°) n=58, M=45, V=13; (°°) n=8, M=7, V=1; Relación post/basal: relación entre los valores posteriores y previos a la infusión.

Figura. Comportamiento del VWF:Ag y la actividad del VWF en VWD1 (A) y VWD2 (B)



8232

Ensayo de unión del Factor von Willebrand al colágeno: comparación de métodos de quimioluminiscencia vs. ELISA desarrollado en 2 laboratorios de hemostasia en Argentina

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Martinuzzo M. [1], Alberto M. [2], Berger C. [1], López M. [1], Castera S. [3], Chuliber F. [4], Privitera V. [4], Blanco A. [5], Sánchez Luceros A. [6]

[1] Hospital Italiano, Laboratorio Central, sección Hemostasia. Hospital Italiano Universidad, [2] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argenina, [3] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires Argentina, [4] Hospital Italiano, Hematología Clinica, [5] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina, [6] IIHEMA e IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El ensayo de unión al colágeno de VWF (VWF:CB) utiliza colágeno tipo I y/o III, e identifica indirectamente la presencia de multímeros de alto peso molecular, así como alteraciones en el dominio A3 (sitio de unión al colágeno) no detectadas por ensayos dependientes de plaquetas (PLT). En 2021 la ISTH sugirió realizar el análisis multimérico del VWF o el cociente VWF:CB/VWF:Ag en pacientes con sospecha de VWD tipo 2A, 2B o 2M.
Objetivo: Comparar los resultados del ensayo CLIA VWF:CB (Quimioluminiscencia) realizado en un laboratorio especializado de un hospital de alta complejidad (lab2) con los realizados utilizando un ELISA desarrollado (HMELISA) en un centro de referencia para el diagnóstico de VWD (lab1).
METODOLOGÍA:
Muestras: Cincuenta muestras de 46 pacientes (21 de lab1 y 29 de lab2): VWD, Síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS) y pacientes con fenotipo hemorrágico sin VWD (tabla 1).
Métodos: VWF Actividad dependiente de PLT: VWF:RCo por agregometría (lab1) y VWF:GPIbR inmunoturbidimétrico automatizado (ACLTOP family) (lab2).
VVWF:CB HMELISA: placa con colágeno tipo III placentario, revelado con anti-VWF policlonal de conejo, unido a peroxidasa (detección colorimétrica).
VWF:CB CLIA: ensayo automatizado utilizando partículas magnéticas recubiertas con un péptido de colágeno tipo III-triple hélice (fase sólida), anti-VWF marcado con isoluminol (trazador) y detección por quimioluminiscencia (HemosIL® AcuStar VWF:CB en equipo BioFlash, Werfen).
VWF:Ag: por HMELISA (lab1) y ensayo inmunoturbidimétricoautomatizado (HemosIL VWF Antigen, Werfen) (lab2).
Estadísticas: SPSS 23.
RESULTADOS:
Las características y resultados de las pruebas VWF se muestran en la tabla 1. El sexo femenino fue más frecuente en VWD congénita y en el grupo con fenotipo de sangrado sin VWD. Los pacientes con AVWS presentaban mayor edad.
Los ensayos VWF:CB mostraron muy buena precisión y linealidad tanto en HMELISA y como en CLIA. En la comparación de métodos, los resultados de VWF:CB y relación VWF:CB/VWF:Ag mostraron una muy buena correlación con el HMELISA. (figura 1)
Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los métodos VWF:CB evaluados, siendo los de CLIA ligeramente inferiores. Sin embargo, la diferencia no fue clínicamente significativa para VWF:CB (Normal/Anormal), concordancia de Kappa = 0,81; ni para VWF:CB/VWF:Ag (Tipo 1/2), Kappa= 0,793. Las razones no concordantes corresponden a un VWD tipo 2 con actividad dependiente de plaquetas extremadamente baja, un VWD tipo 1 y tres AVWS con razones VWF:CB CLIA/VWF:Ag entre 0,57-0,69.
CONCLUSIONES:
Los métodos de CLIA VWF:CB y HMELISA VWF:CB mostraron un desempeño analítico y clínico muy bueno. Además, los resultados fueron comparables entre los métodos con muy buena concordancia en la categorización de los pacientes.

Tabla 1. Características de los pacientes, diagnóstico y resultados de las pruebas de VWF

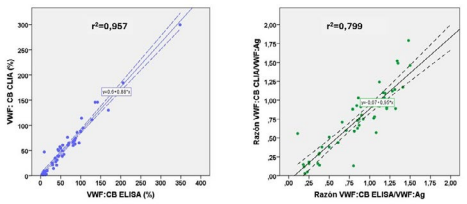
	n	Edad Mediana (RIC)	Sexo Fem (%)	VWF:Ag Mediana (RIC)	VWF Actividad dependiente de PLT Mediana (RIC)	VWF:CB ELISA Mediana (RIC)	VWF:CB CLIA Mediana (RIC)	VWF Actividad dependiente de PLT vs VWF:CB ELISA Correlación (Spearman r)	VWF Actividad dependiente de PLT vs VWF:CB CLIA Correlación (Spearman r)	Correlación VWF:CB CLIA vs VWF:CB ELISA Correlación (Spearman r)
Total Pacientes	46	41 (34-54)	30 (65,2)	57 (32-87)	36 (16-98)	***50*** ***(19-72)***	***50*** ***(19-72)***	*0,890*	*0,908*	*0,958*
Fenotipo hemorrágico sin VWD (n)	11	40 (35-44)	8 (72,7)	78 (66-122)	65 (56-75)	***91*** ***(81-102)***	***76*** ***(65-114)***			
VWD								*0,906*	*0,909*	*0,968*
Tipo 1 (n)	12	37 (26-41)	10 (83,3)	37 (30-56)	38 (26-45)	***44*** ***(38-54)***	***46*** ***(29-56)***			
Tipo 2 (n)	8	38 (8-64)	4 (50,0)	28 (16-59)	10 (8-12)	***11*** ***(6-14)***	***3***(2-10)***			
AVWS										
NMP con AVWS por VWF Actividad dependiente de PLT (n)	5	47 (36-52)	3 (60,0)	85 (96-103)	23 (16-32)	***54*** ***(26-94)***	***47*** ***(39-77)***	0,651	0,704	0,834
LLC	2	58	1 (50,0)	29	15	***8***	***6***			
MGUS	4	77	1 (25,0)	39 (15-48)	25 (9-36)	***29*** ***(10-48)***	***24******** (7-44)***			
NMP sin AVWS (n)	4	50	3 (75,0)	195 (97-360)	152 (70-245)	***175*** ***(93-312)***	***165*** ***(89-271)***			

Abreviaturas: VWF:Ag (factor VW antigénico); VWD (enfermedad de von Willebrand); PLT, plaqueta, VWF:CB (prueba de VWF unión a colágeno); RIC: rango intercuartilo; NMP: Neoplasia mieloproliferativa; LLC: Leucemia Linfática Crónica; MGUS: Componente monoclonal de significado incierto; AVWS: Síndrome de von Willebrand Adquirido.

**p<0,001, **p=0,017, ***p=0,028 vs VWF:CB ELISA*

Figura 1. Desempeño analítico y correlaciones entre pruebas VWF:CB por 2 métodos.

VWF:CB Desempeño analítico	ELISA Desarrollado	CLIA		
			VWF Normal Control	VWF Low Control
Precisión intermedia CV WL (%)	9%	Declaración fabricante	6,2%	5,0%
		Desempeño local	5,0%	1,3%
Linealidad verificada	0-200%	Declaración fabricante	0,5-200%	
		Desempeño local	3-150%	



8246

Control hemostático con inmunoglobulina endovenosa en dos pacientes con síndrome de von Willebrand adquirido

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Peralvo I. [(1)], Yabeta F. [(1)], Scappini F. [(1)], MIño A. [(1)], Fernandez H. [(1)], Cabrejo M. [(1)], Aranda A. [(1)]

[(1)] *Sanatorio Municipal Dr. Julio Méndez.*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción

El síndrome de von Willebrand adquirido (SVWa) es un trastorno hemorrágico infrecuente caracterizado por alteraciones cuantitativas y/o funcionales del factor von Willebrand en pacientes sin antecedentes personales o familiares de sangrado. Su presentación clínica es variable y puede asociarse a hemorragias potencialmente graves. El tratamiento representa un desafío debido a la respuesta heterogénea a las distintas estrategias terapéuticas. La inmunoglobulina endovenosa (IgEV) ha demostrado utilidad terapéutica en series de casos. Presentamos dos pacientes con respuesta clínica y de laboratorio sostenidas al tratamiento con IgEV.

Caso clínico

Se presentan dos pacientes de 40 y 69 años con sangrado mucocutáneo recurrente, menorragia, hemorragia digestiva por angiodisplasias y sangrado posquirúrgico. Ninguna presentaba antecedentes hemorrágicos personales ni familiares. Los estudios de hemostasia evidenciaron alteraciones severas del factor von Willebrand compatibles con síndrome de von Willebrand adquirido (Tabla 1). El análisis de multímeros mostró disminución de multímeros de alto peso molecular en una de las pacientes. Durante la evaluación etiológica se identificó una gammapatía monoclonal de significado incierto en ambas pacientes.

La primera paciente recibió IgEV en forma periódica, con desaparición de los episodios hemorrágicos y mejoría clínica sostenida. La segunda recibió inicialmente rituximab (375 mg/m^2 semanal) sin respuesta clínica ni de laboratorio. Posteriormente recibió IgEV mensual (1 g/kg/día durante 2 días), observándose respuesta clínica y bioquímica luego del tercer ciclo, lo que permitió la realización de una cirugía programada sin complicaciones hemorrágicas. Ambas continúan en seguimiento con administración periódica de IgEV y adecuado control de los síntomas.

Discusión

El SVWa es una entidad infrecuente y probablemente subdiagnosticada que debe sospecharse en pacientes con sangrado de inicio tardío y sin antecedentes hemorrágicos. En nuestras pacientes, las alteraciones severas del factor von Willebrand se asociaron a manifestaciones hemorrágicas clínicamente relevantes Si bien la desmopresina y los concentrados de factor von Willebrand/factor VIII fueron utilizados inicialmente, su eficacia resultó insuficiente para el control sostenido del sangrado. La administración de IgEV se asoció a mejoría clínica sostenida y recuperación de los parámetros de laboratorio, permitiendo un adecuado control hemostático. Estos casos resaltan el papel de la IgEV como alternativa terapéutica eficaz en pacientes con SVWa.

Tabla 1. Resultados de los estudios de hemostasia al diagnóstico.

Laboratorio	Caso 1	Caso 2	Valores de referencia
Edad	40 años	69 años	
TP	100%	100%	
KPPT	72"	66"	37-48"
Recuento plaquetario	166.000	283.000	
Tiempo de sangría Ivy	>9 min	7 min	1-4,5 min
Adhesividad plaquetaria	NS	6%	26-70%
Agregación plaquetaria	ausente		
Factor VIII	6 UI/dL	7 UI/dL	50-150 UI/dL
VWF:Ag	5 UI/dL	3 UI/dL	50-150 UI/dL
VWF:RCo	< 5 UI/dL	< 15 UI/dL	50-150 UI/dL
VWFpp (propeptido)	80 UI/dL		50-150 UI/dL
Relación VWF pp/VWF:ag	11,4 UI/dL		0,92-2,14 UI/dL
Multímetros extragrandes de VWF	21%	NS	
VWF:Ag intraplaquetario	0,28 UI/dL		0,10-0,40 UI/10^9 plq
Auto-anticuerpos IgM		0.98	<1.80 OD
Auto-anticuerpos IgA		0.83	<1.4 OD
Auto-anticuerpos IgG		0.58	<0.9 OD
Pico monoclonal	IgG kappa 0.20gr/dl	IgG lambda 0.30g/dl	

8256

Caracterización genotípica de pacientes con VWD tipo 3; descripción de una nueva variante

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Woods A. [1], Castera S. [1], Blanco A. [1], Alberto M. [1], Sánchez-Luceros A. [2]

[1] *Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires*
[2] *Instituto de Investigaciones Hematológicas, ANM. IMEX, CONICET-ANM*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

La enfermedad de von Willebrand tipo 3 (VWD3) se caracteriza por deficiencia completa (<5UI/dL) del factor von Willebrand (VWF), historia personal de sangrado severo desde edad temprana y herencia recesiva. Con una frecuencia estimada de <1% de pacientes VWD, es causada por la presencia de variantes patogénicas (VP) en el gen VWF en heterocigosis compuesta/homocigosis, grandes deleciones (asociadas a >riesgo de respuesta inmune anti-VWF en pacientes en profilaxis), sin sentido, sentido erróneo, en sitios de splicing, pequeñas ins/dels.

Se requiere estudiar todo el gen dado que las VP se localizan en cualquier parte del mismo.

Es importante genotipificar los pacientes para identificar genotipos predictivos de desarrollo de inhibidores, diferenciar VWD congénito del adquirido severo o ante requerimiento de consejo genético.

Presentación del caso

Se genotipificaron 4 pacientes no relacionados con VWD3, mediante análisis de exoma completo (WES) (Tabla 1):

- P1=24años; sangrado por caída de cordón, cortes y exodoncia, epistaxis, equimosis, gingivorragia, hemartrosis post-traumática; politransfundido.
- P2=13años; sangrado por cortes, equimosis, hemoperitoneo post-apendicectomía, quiste folicular hemorrágico, sangrado en dentición; politransfundido.
- P3=13años; céfalo-hematoma, epistaxis severa, sangrado por heridas menores; politransfundido.
- P4=25años; epistaxis, hipermenorrea [score menstrual (PBAC) 276; vn<185], hematemesis; politransfundido.

Para la clasificación del impacto biológico de VP se siguieron los criterios del Colegio Americano de Genética y Genómica Humana y la Asociación de Patología Molecular (ACMG/AMP).

Para verificar si las VP ya fueron reportadas, se consultaron los repositorios de datos genómicos LOVD, ClinVar, GnomAD, disponibles en línea.

Para al análisis in-sílico de VP se utilizaron Mutation-Taster, Polyphen-2, SIFT.

PhyloP100 mide el grado de conservación evolutiva; a mayor puntaje, mayor patogenicidad de una variante; valor de corte >1,6.

Resultados

Se detectaron seis VP (Tabla 2):

- c.421G>T→p.Asp141Tyr
- c.710delG→p.Cys237Serfs*220
- c.1071C>A→p.Tyr357*
- c.1992dupC→p.Cys665Leufs*13
- c.2435dupC→p.Met814Hisfs*5
- c.8347C>T→p.Gln2783*

Se detectaron VP en homocigosis en P1 y P4, con endogamia parental y en heterocigosis compuesta en P2 y P3. Todas se predijeron patogénicas mediante análisis in-sílico y phyloP100.

La VP c.710delG→p.Cys237Serfs*220 no está descripta en los repositorios consultados.

La VP c.8347C>T→p.Gln2783*, en homocigosis, que a pesar de localizarse en extremo C-terminal del VWF, probablemente active mecanismo NMD de degradación del mRNA.

No pudieron genotipificarse los familiares de los pacientes.

Se observó correlación fenotipos clínico-laboratorio con el genotipo observado.

Conclusión

Mediante análisis de exoma completo pudimos genotipificar pacientes con VWD3, identificar una nueva VP, ampliar el conocimiento del espectro molecular de la enfermedad en nuestra población y confirmar la heterogeneidad de VP asociadas al VWD3, consistente con patrón de herencia recesivo.

Tabla 1. Descripción de los pacientes

Paciente /género	Edad al diagnóstico	ISTH-BAT	Antecedentes familiares de sangrado	En profilaxis	Desarrollo de inhibidor	Cigosidad	Tipo de cambio	VP observadas
P1/M	1	14	Madre y hermana VWD1	Si	Si	Homocigota	Frameshift	c.710delG→p.Cys237Serfs*220
P2/F	8	20	No	Si	No	Heterocigota compuesto	Frameshift	c.2435dupC→p.Met814Hisfs*5
								c.1992dupC→p.Cys665Leufs*13
P3/M	2	8	No	Si	No	Heterocigota compuesto	Sin sentido	c.1071C>A→p.Tyr357*
							Sentido erróneo	c.421G>T→p.Asp141Tyr
P4/F	1	15	No	No	No	Homocigota	Sin sentido	c.8347C>T→p.Gln2783*

Tabla 2. Detalles de las VP detectadas

VP	Reportada en repositorios	Exón afectado	PhyloP100	Rs ID dbSNP	Clasificación ACMG/AMP
c.421G>T→p.Asp141Tyr	Si	5	6,543	rs61753992	PVS1
c.710delG→p.Cys237Serfs*220	No	7	6,143	-----	PVS1
c.1071C>A→p.Tyr357*	Si	9	1,249	rs61754002	PVS1+PP4
c.1992dupC→p.Cys665Leufs*13	Si	16	8,718	rs1944531613	PVS1
c.2435dupC→p.Met814Hisfs*5	Si	18	9,09	rs62643632	PVS1
c.8347C>T→p.Gln2783*	Si	52	5,01	rs1298396777	PP4

Abreviaturas: P: patogenica; PVS1: patogenica muy fuerte; PP4: patogenica fuerte, en homocigosis y con fenotipo especifico.

8259

Pseudotumor hemofílico: evolución clínica, complicaciones y estrategias de manejo en una serie de casos.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Gutierrez A. [(1)], Parina C. [(1)], Zolorzano C. [(1)], Azzaro S. [(1)], Archuby M. [(1)], Riva M. [(1)], Vita C. [(1)]

[(1)] *Higa General San Martin La Plata*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción: El pseudotumor hemofílico es una complicación crónica, infrecuente y grave originada por hematomas musculares recurrentes mal absorbidos. La prevención mediante profilaxis continua representa la estrategia principal para modificar la historia natural del proceso y evitar daños musculoesqueléticos permanentes y de tejido blando subyacente. Nuestro objetivo es describir la variabilidad en la presentación clínica y el abordaje de esta patología mediante una serie de casos.

Casos clínicos: Se analizaron cuatro pacientes masculinos: 3 hemofilia A(HA), 1 hemofilia B(HB) (Tabla1)

Paciente 1 (39 años, HA severa, con inhibidor): Se diagnostica a los 29 años en otro centro y tres años después desarrolla inhibidor de alto título. A los 34, ingresa a nuestro hospital con hematoma retroperitoneal masivo post-pancreatitis que evoluciona a pseudotumor abdominal con compromiso del psoas izquierdo. No se realiza exéresis por aproximación a grandes vasos. Actualmente en tratamiento con emicizumab.

Paciente 2 (52 años, HA moderada): desarrolla un pseudotumor gigante en miembro inferior derecho post-fractura traumática de fémur a los 36 años. Ocho años después, ingresa a nuestro hospital para resección de pseudotumor de 10kg, que posteriormente recidiva y requiere desarticulación completa del miembro a los 50 años. Actualmente en profilaxis con fVIII.

Paciente 3 (45 años, HA severa): inicia terapia sustitutiva a los 35 años, cuando concurre a nuestro hospital. En abril 2026 presenta hematoma masivo en muslo con alteración de la marcha y posterior evolución a pseudotumor. Se encuentra en profilaxis con fVIII y evaluación preoperatoria mediante angiorresonancia para exéresis.

Paciente 4 (21 años, HB severa): profilaxis con fIX y buen manejo clínico hasta 2025. Discontinua el tratamiento por falta de disponibilidad en el centro de origen y concurre a nuestro hospital en marzo 2026 con hematoma gemelar espontáneo. Se diagnostica pseudotumor por imágenes, y por falta de respuesta al tratamiento sustitutivo, se realiza exéresis sin complicaciones. Actualmente en profilaxis con fIX.

Discusión y conclusiones: El tratamiento debe ser individualizado y multidisciplinario. El retraso o discontinuación de la profilaxis se asoció directamente con la progresión hacia masas destructivas. El monitoreo por imágenes es imperativo para el planeamiento terapéutico. En el seguimiento de esta serie, la exéresis completa resolvió eficazmente las lesiones en extremidades en dos de los casos, mientras que el manejo conservador o terapias innovadoras y la planificación quirúrgica precisa guiada por imágenes permitieron abordar localizaciones complejas.

Tabla 1

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD				
Edad	39 años	52 años	45 años	21 años
Diagnóstico	Hemofilia A severa con inhibidor	Hemofilia A leve	Hemofilia A severa	Hemofilia B severa
Edad al diagnóstico	29 años	4 años	Al nacimiento	Al nacimiento
Tipo de sangrado	Epistaxis, hematomas, gingivorragia	Hematomas y hemartrosis recurrentes	Hemartrosis, epistaxis, hematuria	Epistaxis, equimosis cutáneas, hematuria, sangrado odontológico y quirúrgico, hemartrosis
HISTORIAL DE TRATAMIENTO				
Tratamiento	A demanda: - Plasma y factor VIII - Factor VII recombinante activado	A demanda: - Factor VIII	A demanda: - Factor VIII (1000 UI 3 x sem) 7UI/kg	Profilaxis: - Factor IX (2000 UI 2 x sem). 36 UI/kg. Discontinuado en 2025
Adherencia al tratamiento	Buena	Buena	Buena	Buena
Disponibilidad de factores	Limitada	Limitada	Limitada	Limitada
LABORATORIO (al diagnóstico del pseudotumor)				
Dosaje de factor basal	Menor a 0,2%	19,1%	0,3%	Menor a 0,7%
Dosaje de factor post infusión de 1000 UI	----	31%	9,6%	19,8%
Inhibidor	129 UB/mL	No detectable	No detectable	No detectable
PSEUDOTUMOR				
Localización	Abdominal / Retroperitoneal	Miembro inferior derecho	Muslo izquierdo	Gemelo derecho
Tamaño	6 x 3 x 3 cm -12 x 4 x 4 cm	Aproximadamente 10 kg	Aproximadamente 22 x 11 cm	Aproximadamente 17 x 6 cm
Edad al diagnóstico	34 años	36 años	45 años (abril 2026)	21 años (marzo 2026)
Presentación clínica	Pancreatitis aguda y hematoma	Accidente en moto y fractura de fémur	Hematoma en muslo y alteración de marcha	Hematoma gemelar espontáneo
Método diagnóstico	Tomografía Computada	Tomografía Computada	Angiorresonancia	Ecografía y tomografía
Tratamiento	Laparotomía exploratoria, sin exéresis por cercanía a grandes vasos	Resección y desarticulación de miembro inferior derecho	Evaluación para cirugía	Resección quirurgica
Complicaciones	Limitación funcional de ambos miembros inferiores. Progresión de enfermedad hemorrágica. Vejiga neurogénica con sondaje permanente	Movilización permanente con muletas	Compromiso del miembro inferior y movilización en silla de ruedas	Sin complicaciones
CLÍNICA Y ACTUALIDAD				
Evolucion clinica	Persistencia del pseudotumor	Evolución desfavorable	Evolución de hematoma a pseudotumor	Buena
Estado actual	Adecuado control clínico	Seguimiento hematológico periódico	En plan de cirugía	Recuperación completa de la cirugía
Tipo de tratamiento actual	Profilaxis con Emicizumab (3 mg/Kg cada 15 días)	Profilaxis con factor VIII plasmático (1000 UI 3 x sem). 13 UI/Kg	Profilaxis con factor VIII plasmático (2000 UI 3 x sem) 15 UI/Kg	Profilaxis con factor IX plasmático (2000 UI 2 x sem) 36 UI/Kg

8268

Correlación fenotipo-genotipo en un caso de diagnóstico complejo de Enfermedad de Von Willebrand Tipo 2A-II: valor del análisis del perfil multimérico del factor von Willebrand y el estudio familiar.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Castera S. [1], Alberto M. [1], Gowdak-Mallorquín M. [1], Fochesasto M. [1], Ingratti M. [1], Woods A. [2], Dos Santos C. [2], Blanco A. [1], Sánchez-Luceros A. [3]

[1] Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina., [2] IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina. , [3] IIHEMA e IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

La enfermedad de von Willebrand tipo 2A (VWD2A) incluye los sub-grupos 2A-I (mayor proteólisis) y 2A-II (defecto de multimerización). El tipo 2A-I es más frecuente, autosómico dominante y presenta mutaciones en el dominio-A2 del exón-28; mientras que el tipo 2A-II suele ser recesivo con mutaciones dispersas en el gen. Presentamos un paciente con diagnóstico de VWD2A, donde el conjunto del fenotipo clínico/laboratorio y la segregación familiar, resultaron esenciales para interpretar hallazgos genéticos no reportados.

Caso: MG (propósito), masculino, 48 años, sin historia de sangrado parental, con fenotipo hemorrágico severo: epistaxis recurrentes severas en la infancia, angiodisplasias gastrointestinales múltiples (gástricas, duodenales, yeyunales) con requerimiento transfusional, e indicación de tratamiento endoscópico con plasma de argón en una oportunidad. En la Tabla se presentan los resultados de laboratorio: VWF:Ag (ELISA), VWF:RCo (agregometría), VWF:GP1b (inmunoturbidimetría) y VWF:CB3 (ELISA), todos disminuidos, con cocientes <0,7 (VWD2A). Sin embargo, la secuenciación del exón-28 del gen VWF (Sanger) resultó negativa. En consecuencia, se evaluó: el patrón multimérico (electroforesis gel-agarosa-1.7%) que presentó ausencia de multímeros de alto peso molecular y una excepcional falta de tripletes (Figura-1a); y el VWF:pp (ELISA), cuya relación VWF:pp/VWF:Ag presentó un valor por debajo del rango de referencia. Esto sugirió un defecto de multimerización (2A-II), por lo que se realizó la secuenciación del exoma completo (WES), hallándose dos variantes heterocigotas (confirmadas por Sanger) en el gen VWF, no reportadas:

- Variante-1: missense, región del propéptido (c.914G>C/p.C305S–exón9), "patogénica" (in-sílico).
- Variante-2: intrónica, sitio de splicing (c.2442+4A>G-exón18), "significado incierto" (in-sílico).

La segregación familiar (Figura-B) incluyó a sus dos hijos (sin sangrado significativo) en quienes se pesquisó la portación de las variantes por Sanger: LG, 16 años, con parámetros de VWF normales y una relación VWF:pp/VWF:Ag disminuida, presentó exclusivamente la Variante-1 (heterocigota); y SG, masculino, 4 años, con parámetros de VWF próximos a los límites inferiores de los rangos de referencia, presentó exclusivamente la Variante-2 (heterocigota).

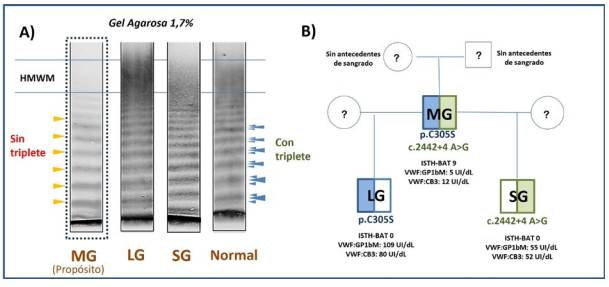
Conclusión: Presentamos el caso de un paciente con una clínica de sangrado muy severa, con fenotipo de laboratorio sugerente de VWD2A, en quien al no encontrase alteraciones en el exón 28, fue estudiado por WES, identificándose dos variantes no reportadas, en trans y heterocigosidad. El contraste entre el fenotipo clínico y de laboratorio del propósito (MG) y sus hijos sugiere, que la portación de ambas variantes en heterocigosidad, es necesaria y suficiente para expresar el fenotipo clínico. Estos hallazgos sugieren que c.2442+4A>G podría comportarse como un alelo nulo, explicando el patrón de pseudodominancia del paciente MG.

Tabla: Parámetros de laboratorio.

	MG (propósito/padre)	LG (hijo)	SG (hijo)	Rango de referencia
VWF:Ag (UI/dL)	37	148	62	50 - 150
VWF:RCo (UI/dL)	<10	123	64	50 - 150
VWF:GP1bM (UI/dL)	5	109	55	60 - 140
VWF:CB3 (UI/dL)	12	80	53	> 60
FVIII:C (UI/dL)	90	130	80	50 - 150
VWFpp (UI/dL)	10	75	125	50 - 150
VWF:RCo/VWF:Ag	0,27	1,21	0.85	
VWF:GP1bM/VWF:Ag	0,13	0,83	1,03	
VWF:CB3/VWF:Ag	0,32	0,74	0,89	
VWF:pp/VWF:Ag	0,27	0,54	2,01	1,00 – 2,40
ISTH-BAT score	9	0	0	
Grupo sanguíneo	A-	A+	A+	
Tiempo de sangría (min)	>9,0	3,0	-	1,0 – 4,5
Patrón multimérico*	Ausencia de HMWM sin tripletes (2A-II)	Normal	Normal	Normal
Variantes genéticas**	c.2442+4 A>G (WES) p.C305S (WES)	p.C305S (Sanger Exon 9)	c.2442+4 A>G (Sanger Exon 18)	-

*HMWM: Multimeros de alto peso molecular. **WES: Secuencuación de exoma completo.

Imagen Nº 2. Figura: Perfil multimérico y estudio familiar.



8270

VWF:GP1bM resuelve discrepancia diagnóstica en gemelos con variante del sitio de unión a ristocetina

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Castera S. [1], Alberto M. [1], Duboscq C. [2], Shanley C. [2], Ingratti M. [1], Woods A. [3], Blanco A. [1], Sánchez-Luceros A. [4]

[1] *Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.*
[2] *Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.*
[3] *IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.*
[4] *IIHEMA e IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

CASO CLÍNICO:
Presentación de dos gemelos portadores de una variante homocigota no publicada (p.T1468A) en el dominio-A1 del factor von Willebrand (VWF) que altera la O-glicosilación, generando resultados discordantes en ensayos basados en ristocetina. El caso resalta el valor del VWF:GP1bM para evitar un diagnóstico erróneo de enfermedad de von Willebrand tipo 2M (VWD2M) en pacientes asintomáticos.

Introducción: La VWD2M se caracteriza por un defecto cualitativo del VWF con deficiencia de actividad funcional y patrón multimérico normal. Su identificación depende del VWF:RCo (agregometría) disminuido, ensayo dependiente de la interacción entre VWF y la glicoproteína plaquetaria Ibα (GPIbα) inducida por ristocetina. Sin embargo, mutaciones en sitios de O-glicosilación del dominio A1 pueden alterar dicha interacción sin comprometer fisiológicamente la función hemostática, generando un fenotipo erróneo que requiere ensayos complementarios para su correcta interpretación.

Presentación del caso: Gemelos masculinos de 27 años (HJ-HS), sin sangrado ni antecedentes familiares. Desde la infancia portaban diagnóstico de VWD en una institución externa (2004), detectado en estudio prequirúrgico por valores bajos de VWF:RCo (HJ=25%; HS=29%). En 2024, su centro de referencia midió VWF:GP1bM (inmunoturbidimetría), obteniendo resultados normales (HJ=81%; HS=68%), contrarios al VWF:RCo. Dicha discrepancia motivó su derivación a nuestro centro para estudio fenotípico y genotípico. Ambos pacientes compartieron resultados similares. Confirmamos ISTH-BAT de 0. Los estudios mostraron VWF:Ag (ELISA) dentro del rango, patrón multimérico normal (electroforesis, gel-agarosa 1,5%), y relaciones VWF:CB3/VWF:Ag y VWF:GP1bM/VWF:Ag normales (Tabla). No obstante, el VWF:RCo (agregometría) presentó valores bajos, sugiriendo VWD2M. La agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) mostró respuesta hipofuncional a 1,2 mg/mL que se normalizó al incrementar a 1,5-2,0 mg/mL (Figura). La secuenciación del exón 28 (Sanger) identificó la variante homocigota p.T1468A (c.4402A>G) en un sitio de O-glicosilación del dominio-A1, clasificada in-silico como probablemente benigna.

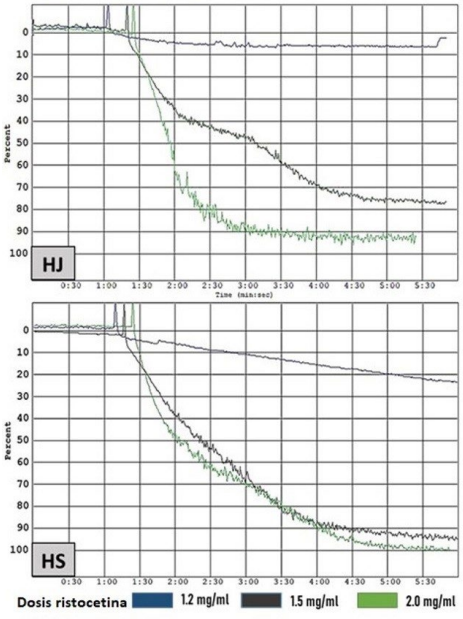
Discusión: La mutación p.T1468A homocigota afecta la O-glicosilación en el dominio A1, alterando la unión a ristocetina y los ensayos VWF:RCo y RIPA a 1,2 mg/mL. Esto explica el fenotipo de VWD2M observado con VWF:RCo. Estudios previos en modelos murinos demostraron que esta alteración compromete la interacción VWF-GPIb-ristocetina sin afectar la función hemostática. El VWF:GP1bM, método independiente de ristocetina, reflejó el verdadero fenotipo, concordante con su ausencia de sangrado. Frente a discrepancias entre ensayos basados en ristocetina y la clínica, es fundamental un análisis integral que incorpore ensayos alternativos para los parámetros discordantes, como el VWF:GP1bM frente al VWF:RCo, con el fin de distinguir interferencias metodológicas y evitar diagnósticos erróneos. Cabe resaltar que ambos centros obtuvieron resultados similares con ambas metodologías.

Tabla: Hallazgos clínicos y de laboratorio.

	HS	HJ
BT, min (RN: <4,5)	4,0	4,5
ISTH-BAT	1	1
Plaquetas, 10^3/ul (RN: 150-450)	167	198
KPTT, seg (RN: 37-48)	47	54
FVIII UI/dL (RN: 50-150)	60	60
VWF:Ag, UI/dL (RN: 50-150)	50	52
VWF:RCo, UI/dL (RN: 50-150)	10	14
VWF:RCo/VWF:Ag (RN: >0,7)	0.2	0.3
VWF:GP1bM, UI/dL (RN: 50-150)	80	72
VWF:GP1bM/VWF:Ag (RN: >0,7)	1,6	1,4
VWF:CB3, UI/dL (RN: 60-160)	61	63
VWF:CB3/VWF:Ag (RN: >0,7)	1,2	1,2
VWF:pp, UI/dL (RN: 50-150)	91	125
VWF:pp/VWF:Ag (RN: 0,91-2,14)	1,82	2,40
Análisis genético		
EXÓN 28 (Sanger)	p.T1468A Hom	p.T1468A Hom

Estudio *in silico*	Resultado
Patogenicidad	Benigno
Puntaje de conservación (phyloP100)	1,234

Figura: RIPA a diferentes dosis de ristocetina.



8273

Desmopresina (DDAVP) y enfermedad de von Willebrand tipo 2B (VWD2B): reinterpretación de la restricción basada en el fenotipo.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Castera S. [(1)], Alberto M. [(1)], Fochesato M. [(1)], Ingratti M. [(1)], Valda E. [(1)], Casinelli M. [(1)], Blanco A. [(1)]

[(1)] *Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El manejo tradicional de la VWD2B desaconseja el uso de DDAVP por el riesgo de trombocitopenia inducida (Connell et al., 2021). Actualmente, dada la heterogeneidad molecular, esta variante se redefine en dos fenotipos según la ausencia o presencia de multímeros de alto peso molecular (HMWM). Una restricción generalizada podría no ser recomendable, ya que las respuestas clínicas varían según el fenotipo. El objetivo fue evaluar si la caracterización fenotípica de la VWD2B con presencia de HMWM permite el uso seguro de DDAVP para optimizar la estrategia de tratamiento.

METODOLOGÍA:
Este estudio retrospectivo monocéntrico incluyó 11 pacientes adultos con VWD2B y 24 con VWD tipo 1 (VWD1) como referencia (con consentimiento informado previo). Todos los casos VWD2B (RIPA a dosis bajas [RIPA-BD] 0,4–0,7 mg/mL positivos) fueron confirmados por secuenciación de Exón-28 del gen-VWF (Sanger). Se evaluaron: recuento de plaquetas, VWF:Ag (ELISA), VWF:RCo (agregometría) y análisis de multímeros (electroforésis gel-agarosa-1,5%), según el cual se clasificaron arbitrariamente:
- 2B-Clásico (pérdida de HMWM; n=7): [p.R1306W(n=2), p.V1316M(n=2), p.R1308C(n=3)]
- 2B-Variante (presencia de HMWM; n=4): [p.P1266L(n=1), p.R1306Q(n=2), p.M1304V(n=1)].

Se evaluó la respuesta a DDAVP endovenoso (0,3 µg/kg) a los 0/60/120 min. Los resultados se expresan en mediana (rango).

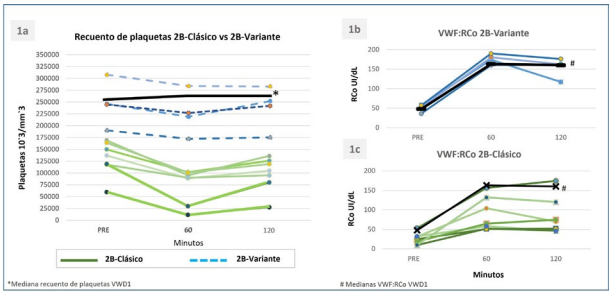
RESULTADOS:
Ambos grupos mostraron respuestas distintas al tratamiento (Tabla, Figuras). En el grupo 2B-Variante, la mediana plaquetaria se mantuvo estable dentro del rango de referencia en todos los tiempos post-infusión. Por el contrario, en el 2B-Clásico disminuyó un 46% a los 60 min, que se mantuvo a los 120 min (Figura-1a). Respecto a la eficacia, el grupo 2B-Variante logró un incremento superior al triple, alcanzando una respuesta robusta con una mediana de VWF:RCo de 162 UI/dL (119–176) a los 120 min, comparable al grupo VWD1 (Figura-1b). En contraste, el grupo 2B-Clásico mostró una variabilidad interpaciente significativa. Aunque los niveles de VWF:RCo aumentaron más del doble, cuatro de los siete pacientes se acercaron al límite hemostático (50 UI/dL) a los 120 min (Figura-1c). Los portadores de p.R1308C mostraron la respuesta menos favorable.

CONCLUSIONES:
Si bien el tamaño reducido de la muestra impide una validación estadística formal, estas observaciones sugieren reconsiderar la contraindicación de DDAVP en la VWD2B debido a su heterogeneidad fenotípica. El perfil fenotípico individual (principalmente mediante RIPA-BD y análisis de multímeros), seguido de una prueba de respuesta supervisada, es esencial para identificar a los pacientes respondedores. Este enfoque representa una opción terapéutica segura y costo-efectiva que optimiza la asignación de recursos y mejora la equidad en el tratamiento en países en desarrollo.

Tabla: Datos demográficos y resultados de laboratorio a tiempo 0, 60 y 120 min post-DDVAP

	Grupo 2B-Clásico	Grupo 2B-Variante	Grupo VWD1	VR*
N	7	4	24	
Sexo (mujeres/hombres)	5/2	3/1	18/6	
ISTH-BAT	6 (2–8)	3 (1–5)	4 (0–12)	<4 (H)/<6 (M)
RIPA-BD (0,4–0,7 mg/mL)	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
HMWM VWF (Gel 1,5%)	Ausentes	Presentes	Presentes	Presentes
Rto plaquetas basal (10^9/L)	137 (60–169)	245 (190–308)	258 (120–244)	150–450
FVW:Ag basal (UI/dL)	52 (26–70)	46 (41–79)	52 (25–89)	50–150
FVW:RCo basal (UI/dL)	25 (10–53)	54 (36–58)	48 (29–63)	50–150
FVW:RCo/FVW:Ag basal	0,46 (0,21–0,98)	1,02 (0,66–1,39)	0,92 (0,68–1,38)	>0,70
Rto de plaquetas 60 min (10^9/L)	90 (12–102)	223 (172–284)	242 (162–389)	-
FVW:Ag a los 60 min (UI/dL)	190 (150–217)	173 (132–211)	168 (100–139)	-
FVW:RCo a los 60 min (UI/dL)	65 (51–156)	177 (160–190)	163 (120–244)	-
Rto de plaquetas 120 min (10^9/L)	105 (28–136)	247 (175–283)	236 (165–389)	-
FVW:Ag 120 min (UI/dL)	172 (127–202)	176 (128–209)	153 (110–220)	-
FVW:RCo 120 min (UI/dL)	70 (46–174)	162 (119–176)	160 (120–215)	-

Figura: Respuesta a DDAVP de pacientes con fenotipo VWD2B-Clásico o VWD2B-Variante.



8279

Optimización de la tasa anualizada de sangrado en personas con hemofilia B bajo profilaxis con albutrepenonacog alfa

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Aversa L. [1], Neme D. [2], Cruz M. [3], Borchichi S. [4], Gastaldo S. [5], Sánchez M. [6], Sciucatti G. [7], Torressi A. [8], Casais P. [9], Galdeano V. [10], Ricchieri C. [11], Schmield J. [1], Krawiec G. [1]

[1] CSL Behring, [2] Fundación de la Hemofilia de Buenos Aires , [3] Fundación de la Hemofilia de Salta , [4] Hospital Pediátrico Dr. Fernando Barreyro , [5] Fundación de la Hemofilia de Jujuy , [6] Centro Provincial de sangre de Santiago del Estero , [7] Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" , [8] Hospital Central Dr. Ramón Carrillo , [9] Centro de Hematología Pavlovsky , [10] Fundación de la Hemofilia de Tucumán , [11] Hospital Nacional Alejandro Posadas

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

Introducción: La hemofilia B es una coagulopatía congénita ligada al cromosoma X causada por la deficiencia del factor IX (FIX), que provoca una tendencia al sangrado y una hemostasia deficiente. Las personas que viven con hemofilia B (PCHB) suelen presentar hemorragias recurrentes, especialmente en articulaciones y músculos, que pueden ocasionar daño musculoesquelético progresivo, discapacidad significativa y disminución de la calidad de vida. En los casos graves, la profilaxis primaria con reemplazo de FIX constituye el estándar de tratamiento, siendo fundamental su inicio temprano y un adecuado monitoreo para prevenir complicaciones y mejorar los resultados clínicos.

Objetivos: Determinar la tasa anualizada de sangrado (ABR), la ABR espontánea (sABR) y articular (jABR), el uso y la frecuencia de administración de FIX en PCHB que pasaron de recibir tratamiento a demanda o profilaxis con productos del FIX a utilizar rFIX-FP (albutrepenonacog alfa).

METODOLOGÍA:

Análisis retrospectivo de los datos de 13 PCHB severa que recibieron rFIX-FP en 8 centros de hemofilia en Argentina.

RESULTADOS:

Mediana de edad: 9 años (rango intercuartílico [RIC]: 4-20); dosis: 2000 UI (RIC: 1000-3000); duración del tratamiento: 20 meses (RIC: 18-26). El rFIX-FP se administró en forma semanal en el 53,84%, cada 10 días en el 30,77% y cada 15 días en el 15,39% de los casos. Antes del switch, dos PCHB recibían tratamiento a demanda (16,6%) y los restantes empleaban profilaxis (83,4%); el 25% recibía productos recombinantes y el 75%, derivados plasmáticos. La mediana de la dosis de FIX antes del switch era de 2400 UI (RIC: 1000-3000). La mediana anualizada de ABR utilizando rFIX-FP fue de 0 (0-1) vs. 4 (2-6,5) antes del switch. Las medianas anualizadas de jABR fueron 0 (0-0,25) y 2 (0-3,5), respectivamente. Las medianas anualizadas de sABR fueron 0 (0-0) y 1 (0-2,5), respectivamente.

CONCLUSIONES:

En este análisis multicéntrico del mundo real, el switch del uso de productos del FIX a la profilaxis con rFIX-FP se asoció con la mejoría de las tasas de sangrado (ABR y sABR), ausencia de sangrados espontáneos (jABR) y una reducción del consumo de factores.

8286

Déficit de factor VIII (hemofilia a leve) y enfermedad de von Willebrand, utilidad de la prueba diagnóstica de desmopresina: reporte de un caso.

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Prudencio Montesinos C. [1]

[1] *Academia Nacional de Medicina*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

Introducción

La coexistencia de la enfermedad de von Willebrand (VWD) y la hemofilia A es un fenómeno clínico documentado, subdiagnosticado debido a la similitud en la clínica y la tendencia a atribuir el defecto hemostático a una sola entidad. Reportamos un caso con fenotipo de sangrado moderado en quien se confirma la coexistencia de VWD tipo 1 y una variante patogénica en el gen F8 (c. 277C>G), donde la prueba de respuesta a DDAVP sugirió la presencia de las dos entidades.

METODOLOGÍA:

Paciente masculino (24 años) con epistaxis recurrente, hemartrosis y sangrados profusos post-odontológicos. En 2019: diagnóstico presuntivo de VWD con respuesta adecuada a DDAVP. Los niveles basales (FVIII 19 UI/dL, VWF:Ag 48 UI/dL, VWF:RCo 42 UI/dL) aumentaron 60min post-infusión (75 UI/dL, 140 UI/dL y 136 UI/dL, respectivamente). Sin embargo, a los 120 minutos se evidenció una disociación: el FVIII descendió (65 UI/dL), mientras el VWF se mantuvo estable (VWF:Ag 134 UI/dL, VWF:RCo 132 UI/dL). El TTPA basal prolongado (59 s, VR: 37-48 s) no corrigió en mezclas con normal, detectándose presencia de inhbidor lúpico; el tiempo de lisis de euglobulinas mostró hiperrespuesta fibrinolítica (basal: 195 min; 60 min post-infusión: 30 min).

RESULTADOS:

Acude por exodoncia programada, (ISTH-BAT 5). Laboratorio: tiempo de sangría 5,5 min (VR: 1,0-4,5 min) plaquetas 211.000/uL; TP 83%; TTPA 62 s (corrige con normal); FVIII 15 UI/dL; VWF:Ag 45 UI/dL; VWF:-GPIbM 49 UI/dL; compatible con VWD tipo 1. Ante la confirmación del cociente FVIII/VWF < 0,4 e historial de hemartrosis, se realizó secuenciación del exoma por NGS. Se descartó variante Normandy, pero se detectó la variante missense c.277C>G, p.(Pro93Ala) en el exón 3 del F8, clasificada como patogénica. Confirmando la coexistencia de Hemofilia A leve y VWD tipo 1, se brindó consejo familiar y se inició cobertura perioperatoria con concentrado combinado de FVIII/VWF (Wilate®).

CONCLUSIONES:

Discusión

El diagnóstico preciso es crítico para el adecuado manejo clínico. La discordancia entre los niveles de FVIII y VWF, tanto basal como en la respuesta a DDAVP constituyeron el criterio para sospechar un defecto intrínseco del FVIII, además del VWD tipo 1.

Según la literatura hasta un tercio de los pacientes con VWD leve presentan un defecto concomitante. La prueba de respuesta al DDAVP permite evidenciar la depuración acelerada y justifica la implementación de la terapia con concentrados combinados (Wilate®) para garantizar la hemostasia primaria (o la función plaquetaria) y la óptima generación de trombina.

8317

Síndrome de von Willebrand adquirido: importancia de las patologías adquiridas

Laboratorio Clínico

Ceballos S. [1], Cortina C. [1], Galli M. [1], Lo Curto J. [1], Manrique B. [1], Presaisen N. [1], Santin C. [1], Cambiazzo S. [1]

[1] *HGA Dr. Teodoro Alvarez*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Originalidad

El síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS) es un trastorno hemostático infrecuente que se presenta típicamente en adultos mayores (≈60 años), sin antecedentes hemorrágicos pese a desafíos hemostáticos. Se asocia a enfermedades linfoproliferativas y gammapatías, cardiovasculares, mieloproliferativas, neoplasia y autoinmunes. Su fisiopatología involucra disminución en la síntesis o aumento en la depuración del factor von Willebrand (VWF), mediado por autoanticuerpos, adsorción a clones celulares, proteólisis aumentada o pérdida de multímeros de alto peso molecular. Dentro de los hallazgos de laboratorio podemos encontrar niveles bajos de VWF y FVIII, pronunciado descenso de VWF:Act y el cociente VWF:Act/VWF:Ag suele ser bajo. El tratamiento se reserva para pacientes sintomáticos o previo a procedimientos invasivos, siendo frecuente la normalización al tratar la enfermedad subyacente.

Introducción

Nuestro paciente presenta un AVWS asociado a Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB). Fue seleccionado porque destaca tanto el razonamiento clínico como el aporte fundamental del laboratorio.

Presentación del caso

Masculino, 72 años.

Antecedentes:

LDCGB en remisión completa (2018)
Hipertensión
Hiperplasia prostática benigna
Diabetes
Orquidectomía
Anemia hemolítica autoinmune (AHAI) (2024)
07/2025 (control):
APTT prolongado (48 seg) que corrige.
No presentaba sangrados, no se palpaban adenopatías ni visceromegalias.
Refirió haber tenido un episodio epistaxis autolimitada.
08/2025:
TP(Coagulometrico) 98%
APTT(Coagulometrico) 50s
TT(Coagulometrico) 13s
Fibrinógeno(Clauss) 341 mg/dL
FVIII(Coagulometrico) 20%
FIX(Coagulometrico) 107%
Inhibidor lúpico(Coagulometrico), ACA y aB2GPI(ELISA) negativo
09/2025:
FVIII 13%
VWF:Ag(Inmunoturbidimetria) 17%
VWF:RCo(Inmunoturbidimetria) 2%
Cociente WWF:Ag/VWF:RCo=0.12
Inhibidor aFVIII(Estudio de mezclas) negativo
Diagnóstico: AVWS
03/2026: continúa sin sangrados y en seguimiento por hematología.

Conclusión

Este caso evidencia una desregulación inmune tardía en un paciente con LDCGB en remisión completa, que se expresó como AHAI y AVWS.
Su asociación con trastornos linfoproliferativos está documentada. En un contexto sin recaída tumoral sugiere un mecanismo vinculado a alteración inmune postratamiento antes que actividad neoplásica activa.
El APTT prolongado que corrige orientó hacia una alteración de la vía intrínseca, confirmada por la disminución de FVIII, VWF:Ag y VWF:RCo. La ausencia de inhibidores específicos y de anticoagulante lúpico permitió descartar diagnósticos diferenciales.
Este caso resalta la importancia de considerar AVWS ante sangrados inexplicados o en la evaluación prequirúrgica de pacientes con condiciones asociadas. Asimismo, enfatiza el rol del laboratorio y la necesidad de un abordaje interdisciplinario para el diagnóstico oportuno de entidades poco frecuentes pero clínicamente significativas.

Factor de von Willebrand como biomarcador de activación endotelial en sepsis: influencia de la infección por VIH

Laboratorio Clínico

Zambrano P. [1], Aranda F. [1], Cunto E. [2], Chediack V. [2], Chamorro J. [1], Lucero A. [1], Bocassi A. [1], Fontana L. [1], Perés S. [1]

[1] Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz - Sección Bioquímica, CABA, Argentina,
[2] Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz - Unidad de Terapia Intensiva, CABA, Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Extraordinario XVII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis: Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La disfunción endotelial es frecuente en personas que viven con VIH (PVVIH), incluso en aquellas con carga viral indetectable, pudiendo persistir como estado crónico aun en ausencia de replicación viral activa. En la sepsis, la activación endotelial constituye el eje fisiopatológico central en el desarrollo de coagulopatía y disfunción orgánica. Sin embargo, no está establecido si la infección por VIH modifica la respuesta endotelial en este contexto. El objetivo de este trabajo fue evaluar si las PVVIH y los pacientes VIH negativos (VIH−) con sepsis presentan un patrón diferencial de activación endotelial, medido a través de niveles plasmáticos del Factor de von Willebrand (FvW).

METODOLOGÍA:
Estudio observacional prospectivo, incluyó pacientes adultos con sepsis (criterios Sepsis-3): 51 sujetos VIH− y 38 PVVIH. Se incorporaron dos grupos de referencia no sépticos: 30 individuos sanos VIH− [mediana de edad: 33 años (RIC: 30–41)] y 33 PVVIH en tratamiento antirretroviral con carga viral indetectable [mediana de edad: 38 años (RIC: 33–40)]. El antígeno FvW (Liatest® VWF, Stago) se cuantificó dentro de las primeras 24 horas del diagnóstico y se comparó entre los cuatro grupos mediante Kruskal-Wallis con post hoc de Dunn. En las PVVIH con sepsis se registraron el recuento de CD4+ y carga viral, cuya asociación con el FvW se evaluó mediante el coeficiente de Spearman.

RESULTADOS:
Los grupos con sepsis presentaron características clínicas similares, excepto por un mayor puntaje APACHE II en las PVVIH (Tabla 1). La mediana del recuento de CD4+ en las PVVIH con sepsis fue de 65 células/mm³ (RIC: 4–153) y la de carga viral de 41.557 copias/mL (RIC: 177–401.736). Los niveles de FvW fueron significativamente más elevados en ambos grupos sépticos respecto a sus controles: VIH− (360% [RIC: 240–544] vs. 90% [RIC: 79–103]) y PVVIH (309% [RIC: 233–462] vs. 140% [RIC: 111–189]), sin diferencias significativas entre sí (p=0,421) (Figura 1). No se observó correlación entre FvW y recuento de CD4+ (ρ=0,091; p=0,621) ni con carga viral (ρ=−0,118; p=0,567).

CONCLUSIONES:
La sepsis se asoció con marcada activación endotelial, evidenciada por niveles elevados de FvW, independientemente del estado serológico para VIH. La ausencia de correlación entre FvW y los marcadores de severidad de la infección sugiere que la injuria endotelial aguda inducida por sepsis prevalece sobre las alteraciones vasculares preexistentes. Estos hallazgos respaldan al FvW como biomarcador de activación endotelial aguda en sepsis, más que como indicador de disfunción vascular crónica asociada al VIH.

Figura 1. Niveles del antígeno del FvW (%) en pacientes con sepsis y sujetos sanos con y sin infección por VIH.

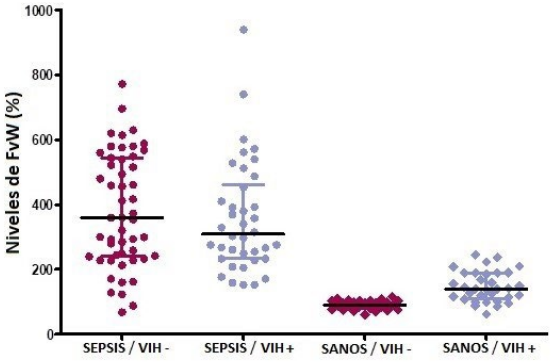


Tabla 1. Principales características clínicas de los pacientes VIH− y PVVIH con sepsis. Resultados expresados en porcentajes o en medianas con sus respectivos rangos intercuartilos.

Variables	Sepsis / VIH− n=51	Sepsis / PVVIH n = 38	*p*
Edad (años)	46 (28–62)	42 (35–51)	0,296
Sexo masculino, % (n)	64,7 (33)	60,5 (23)	0,686
SOFA	5,0 (3–8)	5,0 (4–7)	0,703
APACHE II	15 (11–20)	21 (17–24)	**<0,001**
Niveles de FvW (%)	360 (240–544)	309 (233–462)	0,421
Score SIC-ISTH	3 (2–5)	3 (2–5)	0,951
Score CID-ISTH	3 (3–5)	3 (2–5)	0,199
Mortalidad global, % (n)	39,2 (20)	31,6 (12)	0,458

8327

Alerta en Hemofilia Leve: Hematoma del psoas como una emergencia silenciosa y de alto riesgo

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Solorzano R. [1], Galdeano V. [2], Golubizky V. [2]

[1] Fundacion de la hemofilia Tucuman,
[2] Fundacion de la Hemofilia Tucuman

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
El hematoma del psoas es una hemorragia grave con alta morbimortalidad si no se realiza un diagnóstico y tratamiento oportuno. Los hematomas y sangrados musculares en el psoas iliaco originan un cuadro de manifestaciones clínicas caracterizado por dolor inguinal, lumbar y abdominal inferior que puede tener irradiación al miembro inferior, una masa hiperestésica en la fosa iliaca, contractura en flexión de cadera y neuropatía por compresión en el nervio femoral por lo que se debe realizar un diagnóstico deferencial con apendicitis. También puede presentar signos de shock hipovolémico. El tratamiento debe instaurarse de forma urgente para evitar resangrados.

Objetivo: Describir los casos de hematoma del psoas en pacientes hemofílicos atendidos en nuestro centro en los últimos 5 años (2021-2026).

METODOLOGÍA:
Se realiza un análisis de los registros de historias clínicas de nuestro centro.

RESULTADOS:
En el lapso estudiado se diagnosticaron 4 casos de hematoma del musculo iliopsoas en pacientes con hemofilia. Revisamos estos casos para determinar la incidencia y los factores desencadenantes del hematoma de las iliopsoas en pacientes con hemofilia. De los cuatro pacientes, un paciente presentaba hemofilia A severa y tres con hemofilia A leve sin antecedentes de inhibidores a los concentrados de factor VIII. El rango de edad fue de 13 a 30 años (media 21 años). El hematoma fue postraumático en 3 casos y espontáneo en 1 caso. Se registraron dos recurrencias. El síntoma característico fue el dolor en muslo y fosa iliaca (4 del lado derecho y dos izquierdos). En el momento del hematoma, un paciente recibía terapia profiláctica a largo plazo con concentrados de factor VIII. El diagnostico se realizó mediante ecografías y en uno de los casos requirió resonancia magnética nuclear. El tratamiento consistió en concentrados de factor VIII recombinante, más reposo y uno requirió internación hospitalaria (menor de 18 años) y rehabilitación. El uso de terapia profiláctica con factor VIII y el cumplimiento de las recomendaciones sobre evitar actividades que ejerzan presión sobre los músculos flexores de la cadera probablemente expliquen la baja incidencia de hematoma del iliopsoas en pacientes con hemofilia en nuestro centro.

CONCLUSIONES:
El hematoma del psoas representa una emergencia grave en pacientes hemofílicos, identificándose 4 casos (1 severo, 3 leves) en un análisis de 10 años, mayormente postraumáticos. La terapia con factor VIII, el reposo y la profilaxis son clave para evitar complicaciones neurológicas, siendo fundamental la sospecha diagnóstica, incluso en pacientes con hemofilia leve.

8329

Descripción de pacientes con hemofilia atendidos en dos hospitales de referencia de una provincia del nordeste argentino

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Langton S. [1], Fernández A. [1], Huber Y. [1], Quijano S. [1], Martorell C. [1], Moscatelli M. [1], Esquivel N. [2], Beligoy L. [1]

[1] *LACba - TCba,*
[2] *LACba -TCba*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario y congénito caracterizado por la deficiencia o ausencia de los factores VIII o IX de la coagulación. El conocimiento de las características de la población local es fundamental para optimizar las estrategias de seguimiento y manejo integral de estos pacientes.

Objetivos: analizar las características clínicas y terapéuticas de los pacientes con hemofilia atendidos en dos hospitales de referencia del Nordeste Argentino.

METODOLOGÍA:
Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con hemofilia atendidos en el sistema público entre enero de 1998 y mayo de 2026. Los datos fueron registrados en Microsoft Excel® y analizados mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS:
Se incluyeron 82 pacientes masculinos con una mediana de edad al diagnóstico inferior a 1 año (0-64). El 83% (68) presentó hemofilia A (HA) y el 17% (14) hemofilia B (HB). En HA, el 46% (31) fueron severos, 26% (18) moderados y 28% (19) leves. En HB, el 58% (8) fueron severos, 21% (3) moderados y 21% (3) leves.

Todos los pacientes presentaron historia de sangrado y el 43% (35) refirió antecedente familiar.

Respecto al tratamiento en HA: el 58,4% (40) recibe factor plasmático de vida media estándar, 21% (14) recombinante de vida media estándar, 5,6% (4) factor de vida media extendida (EHL) y 15% (10) terapia no reemplazo. En HB, el 79% (11) recibe factor plasmático, 14% (2) EHL y 7% (1) recombinante.

Se observó que los tratamientos más modernos (no reemplazo y EHL) se utilizan predominantemente en pacientes severos. Presentaron inhibidores el 10,3% (7) de los pacientes con HA severa y el 7% (1) con HB severa. El 3,6% (3) de los pacientes fallecieron por episodios de sangrado severo.

CONCLUSIONES:
La población estudiada se caracterizó por un diagnóstico temprano (mediana <1 año) y un predominio de formas severas. Aunque los factores plasmáticos de vida media estándar continúan siendo el tratamiento principal, se observa una progresiva incorporación de nuevas alternativas terapéuticas. Estos hallazgos aportan información epidemiológica y asistencial relevante de una región con escasa evidencia publicada, constituyendo una base para fortalecer el seguimiento y la planificación de la atención integral de las personas con hemofilia en el sistema público.

8330

Salud sexual en pacientes con trastornos de la coagulación: necesidades de información, riesgos y barreras comunicativas

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Solorzano D. [1], Galdeano V. [2], Golubizky V. [2]

[1] Fundación de la Hemofilia-Tucuman,
[2] Fundación de la Hemofilia Tucuman

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
Vivir con un trastorno de la coagulación implica transformaciones que afectan todas las dimensiones de la persona. A pesar de ser un componente vital del bienestar humano, la sexualidad suele quedar relegada a un segundo plano debido al pudor, prejuicios y barreras culturales que impiden a los pacientes acceder a información clara sobre cómo su condición impacta en su vida social y de pareja.

Objetivo: Investigar las necesidades de información sobre salud sexual en pacientes con trastornos de la coagulación.

METODOLOGÍA:
Se realizó una encuesta anónima y voluntaria, de 18 preguntas de opción múltiple a través de Google Forms, a mayores de 12 años. El relevamiento se realizó entre enero de 2025 y marzo de 2026 entre pacientes asistidos en nuestro centro.

RESULTADOS:
La población estudiada (n=43) es predominantemente masculina (93%), con 25 pacientes en el rango de 27 a 59 años (59.5%). Desde lo socioeconómico, 55.8% (n=24) trabaja y 25.6% (n=11) posee estudios terciarios completo. El diagnóstico prevalente es Hemofilia A Severa (n=27 61.9%). El 95.2% (n=41) recibe tratamiento, dividido equitativamente (50%) entre las modalidades de profilaxis y a demanda. Respecto a la sexualidad, se identificaron riesgos físicos significativos: el 27.9% (n=12) sufrió cuadros hemorrágicos que dificultaron su vida sexual, y el 9.8% (n=4) reportó cuadros infecciosos. A pesar de estos riesgos, el 85% (n=36) de los pacientes no realiza una infusión de factor previa al acto sexual. Aunque el 61% (n=26) no percibe su patología como un impedimento absoluto, un 19.5% (n=8) manifiesta dudas sobre esta limitación. Se detectó una brecha comunicativa crítica: el 72.1% (n=31) nunca ha conversado sobre sexualidad con su médico de cabecera. No obstante, existe apertura al diálogo: el 30.8% (n=13) ha sentido la necesidad de hablar del tema y el 63.4% (n=27) se siente libre para hacerlo con profesionales de la salud. El médico de cabecera es el interlocutor preferido (n=12, 28.9%), seguido por psicólogos y la pareja (n=8, 18.4% cada uno).

CONCLUSIONES:
Si bien la mayoría no considera su condición un obstáculo insalvable, persisten complicaciones físicas reales. Por lo tanto, los equipos médicos deberían integrar de manera activa la salud sexual dentro del abordaje integral del paciente, quienes manifiestan disposición para dialogar sobre su bienestar, en un entorno profesional seguro y libre de prejuicios. Resulta fundamental capacitar al personal de salud en competencias comunicativas que permitan consolidar una práctica médica verdaderamente holística, preventiva y centrada en la persona.

8208

El síndrome de hipoprotrombinemia por anticoagulante lúpico (LAHPS) como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico juvenil: una paradoja hemorrágica

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Melián M. [(1)], Arrieta M. [(1)], Herrera G. [(1)], Murua M. [(1)]

[(1)] *Hospital Público Descentralizado Dr Guillermo Rawson*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

El síndrome de hipoprotrombinemia por anticoagulante lúpico (LAHPS) es un trastorno hematológico poco común, caracterizado por la coexistencia de anticoagulante lúpico (AL) y un déficit severo y adquirido de Factor II debido a anticuerpos no neutralizantes que aceleran su depuración plasmática. El LAHPS altera radicalmente el fenotipo clínico hacia una diátesis hemorrágica grave. Su presentación en la edad pediátrica es extremadamente infrecuente y requiere un diagnóstico de sospecha inmediato en el laboratorio de hemostasia para guiar la terapéutica inmunosupresora y evitar errores diagnósticos por interferencias in vitro.

Paciente masculino de 16 años con antecedente de púrpura trombocitopénica autoinmune a los 8 años. Ingresó por un cuadro de 3 semanas de evolución caracterizado por fiebre, úlceras orales, lesiones ampollares cutáneas y epistaxis recurrente severa que requirió taponaje anterior y ácido tranexámico.

El laboratorio evidenció anemia, APTT de 104 seg y TP 23% ambas pruebas que no corrigen). Los estudios inmunológicos confirmaron los criterios de LES activo. El perfil antifosfolipídico evidencio triple positivad. Se evaluó los factores de la coagulación mediante pruebas de paralelismo para discernir la interferencia del AL. La dilución progresiva evidenció un notable efecto de recuperación por remoción del inhibidor en los Factores VII (60.8% a 81.2%), X (73.1% a 92.3%) y, de forma marcada, en el Factor VIII (9.6% a 80.1%), demostrando que sus disminuciones iniciales eran un artefacto analítico in vitro. En contraste, el Factor II exhibió un perfil plano y paralelo (7.7%, 7.90% y 6.70%), confirmando una hipoprotrombinemia real severa.

El paciente recibió soporte transfusional, gammaglobulina endovenosa (1 g/kg) y pulsos de metilprednisolona (1 g/día por 3 días). Por refractariedad de las lesiones cutáneas lúpicas, se instauró terapia con Rituximab (375 mg/m²/semana, 4 dosis). El cese de los episodios hemorrágicos se correlacionó con un incremento progresivo del Factor II (46% a la tercera semana). A los cuatro meses de seguimiento ambulatorio, la paciente consolidó la remisión hematológica completa, con normalización absoluta de los tiempos y un nivel de Factor II del 81%.

Desde la perspectiva bioquímica, las pruebas de paralelismo demostraron su valor metodológico al evidenciar el efecto del anticoagulante lúpico mediante diluciones seriadas. La falta de recuperación del Factor II confirmó una hipoprotrombinemia real (LAHPS), a diferencia del Factor VIII, que incrementó más de ocho veces su actividad. Este comportamiento divergente es la firma analítica del síndrome, posicionando al laboratorio de alta complejidad como el eje para resolver enigmas hemostáticos

Parámetro Analítico	Valor / Comportamiento Inicial
1. COAGULACIÓN BASAL	
Tiempo de Protrombina (TP)	23% (No corrige con plasma)
APTT	104 segundos (No corrige con plasma)
Tiempo de Trombina	23 segundos (fibrinógeno 230 mg%)
2. AUTOINMUNIDAD Y AAF	
Marcadores de LES	FAN 1/1280 (Homogéneo), anti-DNA (+), anti-SM (+), Coombs Directa (+)
Consumo de Complemento	Marcado (C3: 0.25 g/L ; C4: 0.02 g/L)
Perfil Antifosfolipídico	Anticardiolipina IgG > 120 GPL Anti-β_2-glicoproteína I IgG > 200 U/mL Anticoagulante Lúpico (AL): Positivo
3. PRUEBAS DE PARALELISMO *(Sin Diluir/Dilución 1:2/Dilución 1:4)*	
Factor II (Protrombina)	**7.7% /7.9% / 6.7%** *(Perfil plano: Déficit real)*
Factor VII	60.8% /$ 68.7% / 81.2% *(Corrección por dilución*
Factor X	**73.1% / 82.2% / 92.3% *(Corrección por dilución)***
Factor VIII	9.6% / 32.3% / 80.1% *(Corrección por dilución*

8234

Hiperhomocisteinemia-homocistinuria como factor de riesgo vascular. Considerar los trastornos metabólicos poco frecuentes para una detección temprana y evitar complicaciones trombóticas

Laboratorio Clínico

Cedola M. [1], Serraiotto A. [2], Drozdowski M. [2], Echaide Zingoni Q. [2], Semprino M. [2]

[1] Clinicas San Lucas,
[2] Clinica San Lucas

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:
La hiperhomocisteinemia es un trastorno metabólico caracterizado por niveles altos de la homocisteína en sangre. Es un biomarcador de deficiencias nutricionales y factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares y trombosis.

Sus causas pueden ser:
Nutricionales, Genéticas, Gen CBS (Homocistinuria tipo I) y la alteración del gen MTHFR (Homocistinuria tipo II)

La homocisteína es un aminoácido intermediario formado por la conversión de Metionina a Cisteína. Su aumento produce un daño al endotelio y riesgo trombótico.

Caso clínico: Paciente de sexo masculino de 13 años con cefalea, pérdida de tono corporal y movimientos tónico clónicos generalizados, seguidos de hipertonía retro desviación de la mirada.

Se realiza Tomografía Computada(TC) con imagen de trombosis del seno venoso.

Persiste con dislalia y bradipsiquia, por lo cual se deriva a la Clínica San Lucas.

Se solicita Angio-TC, Angio-RMN de encéfalo con y sin contraste, laboratorio básico sin alteraciones, Electrocardiograma, Ecocardiograma y Electroencefalograma normales decide comenzar anticoagulación.

Es evaluado por el servicio de neurología iniciado tratamiento antiepiléptico preventivo expectante.

Clínicamente el paciente presenta rasgos y signos clínicos particulares:
Alteraciones esqueléticas: longilíneo y delgado con extremidades largas y dedos alargados Deformidades torácicas: Pectum excavatum.Columna y extremidades: Escoliosis y pie plano Déficit cognitivo, trastorno oftalmológico.

Se solicita dosaje de Homocisteína.

Ante Trombosis del seno transverso se indica continuar con anticoagulación con HBPM. Se completan estudios de laboratorio con perfil protrombótico y nutricional.

Los resultados mostraron a hiperhomocisteinemia (329 umol/l) con B12 (140pg/ml) y Ac Fólico (2,6 ng/ml) disminuídos.

Complementa con dosaje de Aminoácidos en sangre y orina, el cual muestra un marcado incremento de Metionina en suero, por no poder convertirse a Cisteína.

Se comienza con suplementación del complejo B y dieta restricta en Metionina.

Se complementa con estudios genéticos al paciente y a su hermano quién presenta el mismo perfil. Estos estudios están en proceso.

Según los datos de laboratorio se espera un defecto en el gen CBS ya que hay un aumento marcado de Metionina en sangre.

Conclusión: La Homocistinuria debe sospecharse ante eventos trombóticos idiopáticos en jóvenes. El diagnóstico temprano permite instaurar un tratamiento metabólico dirigido, que reduce drásticamente el riesgo de recurrencia vascular.

Es muy importante el manejo multidisciplinario, hematológico, neurológico, genético, nutricional y de laboratorio para la detección y para prevenir la recurrencia.

8245

Discrepancia metodológica en la determinación de proteína s libre. Reporte de un caso

Laboratorio Clínico

Suárez A. [1], Rios M. [1], Martinuzzo M. [2], Lopez M. [2], Annetta E. [3], Bravo L. [4], Rossi E. [1]

[1] *Laboratorio De Salud Pública,*
[2] *Hospital Italiano,*
[3] *Hospital Garrahan,*
[4] *Hospital Ángel C Padilla*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción

La Proteína S (PS) es un cofactor esencial del sistema anticoagulante natural. Su deficiencia heterocigota incrementa significativamente el riesgo de un primer evento trombótico. El método disponible para detectar su deficiencia es la evaluación plasmática de la PS mediante métodos inmunológicos y funcionales. La variabilidad entre plataformas comerciales puede generar discrepancias diagnósticas.

Caso clínico

Se evaluó el perfil de trombofilia (según ISTH), en un paciente masculino de 21 años con antecedentes familiares, pero no personales de trombosis (madre 2 TVP) y hermano con Síndrome de Down (TVP, fallecido). Pruebas globales normales y de trombofilia con reactivos de Diagnóstica Stago y coagulómetro STA Compact Max. Anticoagulante lúpico negativo, PC y AT dentro los valores de referencia y PS libre (PSL) por inmunoturbidimetría (STA Liatest Free PS) de 57% (VR: 60-140%). Una nueva muestra repitió el valor, derivándose la muestra al Hospital Italiano donde informan una PSL por inmunoturbidimetría de 20% (Hemosil Free Protein S en ACL TOP 500, Werfen). Dada la discrepancia, se repitió toma de muestra y la determinación en 3 instituciones, PSL (STAGO) = 60%; PSL (Werfen) = 17% y en Hospital Garrahan PSL (STAGO) = 60% y PS ensayo funcional coagulable (Staclot Protein S) = 23%. Las diluciones de la muestra confirmaron los valores hallados con la muestra pura para todas las metodologías. El estudio de los miembros de la familia (padres y 2 hermanos vivos) dentro de los valores de referencia.

Discusión: El método inmunoturbidimétrico es el ensayo recomendado como primera línea para la evaluación de la PS y es considerado un marcador subrogante de la funcionalidad de la misma, permitiendo identificar deficiencias tipo I y III. Este paciente presenta diferencias significativas de los niveles de PSL dependiendo del método inmunoturbidimétrico utilizado ya que ambos tienen fundamentos diferentes: aglutinación por un anticuerpo que reconoce epítope específico para PS libre (STAGO) y aglutinación con un primer látex cubierto con C4bP y una segunda aglutinación con látex con anticuerpo anti PS (Werfen). El método coagulable presenta menor especificidad (40 a 70%) pero detecta deficiencias tipo II, coincidiendo en este caso con valores de PSL de uno de los métodos evaluados. Este paciente podría ser catalogado con una deficiencia tipo I o Tipo II dependiendo del reactivo de PS utilizado, evidenciando que existen situaciones en donde un único método no es concluyente y se requiere buscar alternativas para llegar a un diagnóstico certero y clasificar correctamente al paciente.

8276

Trombolíticos de tercera generación y su impacto en las pruebas clásicas de coagulación: reporte de caso

Laboratorio Clínico

Braica M. [1], Volpe Speranza J. [1], Berger C. [1], Lopez M. [1], Martinuzzo M. [1]

[1] *Laboratorio Central del Hospital Italiano de Buenos Aires.*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:

Introducción

Los agentes trombolíticos históricamente presentaban perfiles de seguridad no ideales debido a la excesiva acción proteolítica de la plasmina. Recientemente, el desarrollo de los mismos ha apuntado a aumentar la especificidad de sustrato sobre la fibrina y disminuir el impacto sobre otras proteínas como el fibrinógeno. Los trombolíticos de tercera generación como la tenecteplasa, demostraron una considerable mejoría de estas características respecto a la alteplasa (segunda generación). A raíz de su reciente incorporación en las guías de manejo clínico creemos que es importante presentar un caso clínico que muestra el impacto del fármaco en el laboratorio de hemostasia.

Resultados

Paciente femenina de 56 años, en internación voluntaria en el área de psiquiatría con múltiples factores de riesgo cardiovasculares, intercurre con un pre-síncope y paro cardiorrespiratorio. El ecocardiograma transtorácico evidencia severa dilatación y disfunción del ventrículo derecho. Se administran 50 mg de Tenecteplasa en bolo por vía periférica. Una angio-TAC confirmó un Tromboembolismo Pulmonar (TEP).

Se procesa un coagulograma inmediatamente post bolo en el equipo ACL TOP 550 (detección foto óptica). Los resultados arrojados por el equipo se muestran en la Tabla 1.

Debido al ERROR arrojado por el equipo se procedió a observar la curva del TT (Figura 1a) pudiendo obtener, a partir de las derivadas matemáticas, un resultado de 21 seg. Al evaluar las curvas de APTT y TP, se observó leve disminución de la DO en el final de la reacción (Figura 1b), con disminución total a tiempos extendidos (Figura 1c), evidenciando una lisis total del coágulo. Un segundo coagulograma, 4 horas después, mostró un valor crítico de fibrinógeno de 94 mg/dL.

Al realizar un EXTEM en tromboelastómetro ROTEM no se alcanzó amplitud en el trazado y el CT fue >900 segundos con un CT del APTEM prolongado y una amplitud claramente disminuida.

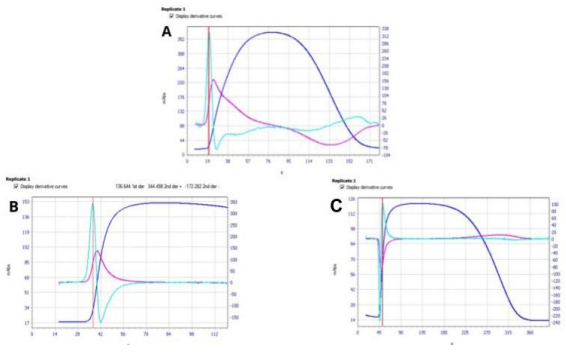
Discusión

En consonancia con la literatura, estos resultados demuestran el alto poder fibrinolítico de la tenecteplasa, dado que la fibrinólisis pudo visualizarse en las curvas de TT y de pruebas clásicas a tiempos de extendidos. Los valores de Dímero D y PDF reflejan que, mayoritariamente, los PDF provienen de degradación de fibrina, respaldando la alta especificidad de la droga. Los niveles de fibrinógeno se mantienen relativamente conservados pero deben monitorearse dado que en este caso fueron disminuyendo alcanzando valores críticos. La alteración de las pruebas clásicas fue menor en comparación con las viscoelásticas, las cuales evalúan la cinética de generación de trombina, fibrina y plasmina en tiempo real.

Tabla 1. Resultados del coagulograma, PDF y Dímero D del paciente.

Prueba	Resultado	Valor de referencia
TP	77%	70-120 %
APTT	37 segundos	23-38 segundos
TT	ERROR	13-19 segundos
Fibrinógeno (Método de Clauss)	164 mg/dL	200-400 mg/dL
PDF	> 240 ug/mL	0-5 ug/mL
Dímero D	260000 ng/mL	hasta 500 ng/mL

Figura 1. A. Curva de la prueba TT del paciente (la línea roja se agrega a modo ilustrativo para mostrar donde se interpretó el tiempo de coagulación). **B.** Curva de APTT en tiempo estándar. **C.** Curva de APTT en tiempo extendido.



8296

Sindrome anticoagulante lúpico e hipoprotrombinemia

Trastornos hemorrágicos (hereditarios y adquiridos)

Fontenla A. [1], Balart S. [2], Kruss M. [2], Sanguinetti E. [2], Minue G. [2], Anzil O. [2]

[1] Casa Hospital San Juan De Dios,
[2] Casa Hospital San Juan De Dios

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:
El Sindróme Anticoagulante Lúpico- Hipotrombinemia (SAL-HPT) es una entidad rara asociada a enfermedades autoinmunes, que se caracteriza por la deficiencia adquirida de Factor II junto con la presencia de anticoagulante lúpico, que puede causar además de la predisposición a la trombosis, sangrado severo.

Se presenta el caso de una mujer de 21 años sin antecedentes propios ni familiares de sangrado que acude a la guardia por metrorragia de más de una semana de evolución asociado a dolor articular y edema en tobillo. Al momento de la admisión, la paciente presentaba anemia severa que requirió soporte transfusional, prolongación del tiempo de protrombina (TP) que corregía con plasma normal y prolongación de APTT que no corregía con plasma normal. El laboratorio de hemostasia mostró la presencia de Anticoagulante lúpico con marcado efecto cofactor, niveles de Factor II de 10% y la presencia de anticuerpos anti protrombina. Se obtuvieron resultados positivos para anticuerpos antinucleares (ANA), Sm y RNP y valores bajos de complemento, por lo que se diagnosticó Enfermedad Mixta de tejido conectivo y se inició tratamiento con medprednisona, hidroxicloroquina y Rituximab, mostrando mejoría clínica en cuanto al sangrado genital y el dolor articular con normalización del TP y niveles hemostáticos de factor II.

8309

Cuando las pruebas globales marcan la diferencia. A propósito de un caso.

Laboratorio Clínico

Rios M. [1], Suarez A. [1], Rossi E. [1]

[1] *Sección Hemostasia, Laboratorio de Salud Pública*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

CASO CLÍNICO:
La Hemostasia es un equilibrio perfecto entre diferentes sistemas que permite que la sangre fluya normalmente y coagule ante una lesión vascular. Cuando alguno de esos sistemas falla, una de las formas de evidenciarlo es a través de las pruebas globales de coagulación.

Se presentó un paciente masculino de 22 años, en la Sección de Hemostasia del Laboratorio de Salud Pública con pedido pre quirúrgico para cirugía de meniscos, sin historia de sangrado ni desafíos hemostáticos relevantes. Se realizaron pruebas globales de coagulación con equipo (Compact Max 3) y reactivos Stago. Los resultados mostraron TP normal (Neoptimal: 88%; VR: 70-120%) y APTT prolongado (PTT Automate: 87 seg; VR 27-38 seg) que corrigió con pool de plasmas normales (Índice de Rosner: 6,8; VR<10 corrige). Se decidió continuar con el estudio mediante el dosaje de FVIII: 49%, IX: 87% (VR: 50-150%), FX: 119%, FVII: 93%, FII: 93% (VR: 70-120%) y Fibrinógeno: 300 mg/dl (VR: 170-350 mg/dl). Se citó al paciente para una nueva muestra, manteniéndose el APTT prolongado (79 seg) con FVIII: 50%, se sumó FvW:Ag: 45% (VR: 50-150%). Al no justificar ningún resultado la marcada prolongación del APTT, se derivó la muestra para dosaje de vWF:RCo: 31% (VR: 50-150%), FXI: <5% (2%)(VR: 50-150%), FXII: 101% (VR: 50-150%) (IL); relación FvW:RCo/FvW:Ag=0.69. En una tercera muestra analizada en nuestro laboratorio, se obtuvo FXI: 1% (Stago), FvW:Ag: 40% y la derivación del FvW:RCo: 50% (Relación FvW:RCo /FvW:Ag=1,25).

Finalmente, el paciente fue operado. Se planificó tanto el procedimiento como el post operatorio, y recibió unidades de plasma fresco congelado antes y después de la cirugía, la cual trascurrió sin complicaciones.

Discusión
La deficiencia congénita de FXI es una de las deficiencias raras de la coagulación, de muy baja prevalencia (excepto en población de judíos askenazi), puede presentarse en forma asintomática o con manifestaciones clínicas que impliquen hemorragias excesivas y prolongadas post quirúrgicas o traumáticas, sobre todo en deficitarios severos. Las pruebas globales siguen siendo la base para detectar muchos de los trastornos de la coagulación, en este caso a partir de un pedido pre quirúrgico evidenciamos un APTT marcadamente alterado que nos permitió llegar al diagnóstico de un probable von Willebrand asociado a una deficiencia severa de FXI, combinación con comportamiento incierto ante desafíos hemostáticos.

8336

Lecciones aprendidas durante el estudio de trombofilia

Laboratorio Clinico

Maroni G. [1], Detarsio G. [1], Ojeda M. [1], Gaggioli S. [1], Schoepf M. [1], Casesi P. [1], Rabin J. [1], Bonavita D. [1], Pratti A. [1], Raviola M. [1]

[1] *Cátedra de Hematología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. UNR. Rosario. Argentina*

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 -
Número Extraordinario
XVII Congreso Argentino
de Hemostasia y Trombosis:
Octubre 2026

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:
La trombofilia es un trastorno de la hemostasia que predispone al desarrollo de eventos trombóticos. Los principales factores de riesgo hereditarios vinculados a la trombosis venosa comprenden las deficiencias de los inhibidores fisiológicos de la coagulación (proteína S libre (PSL), proteína C (PC) y antitrombina (AT)) y la resistencia a la PC activada (RPCa). Además, incluyen las variantes genéticas del factor V Leiden (G1691A) (FVL) y del gen de la protrombina (G20210A) (PT20210). Para el estudio de trombofilia adquirida se combinan pruebas para el anticoagulante lúpico (AL) y ensayos serológicos para anticardiolipinas y antiβ2glicoproteína I. El objetivo de este trabajo es describir los hallazgos de laboratorio en pacientes que concurrieron a nuestro servicio, analizar los resultados y evaluar los factores preanalíticos que pueden influir en su interpretación.

METODOLOGÍA:
Entre noviembre de 2025 y mayo de 2026, se evaluaron 107 pacientes para estudio de trombofilia, de estos se seleccionaron un total de 14, con solicitudes de screening completo (AL, PSL, PC, AT, RPCa, FVL y PT20210). Los 93 restantes fueron excluidos por presentar pedidos de determinaciones aisladas. Los estudios de coagulación se realizaron en la plataforma STA Compact Max Stago® y las variantes genéticas mediante PCR de punto final y posterior digestión enzimática. Para evaluar estabilidad, se determinó RPCa y FV en una muestra fresca y luego de 2 meses de almacenamiento a -20 °C.

RESULTADOS:
Se muestran en la tabla 1 adjunta. Los casos 1 y 2 presentaron RPCa (+) y FVL (+) heterocigota. El caso 3 RPCa (+) y FVL (+) heterocigota, (RPCa (-) en muestra congelada). El caso 4 RPCa (+), FVL (+), PT20210 (+) ambos en heterocigosis. La muestra 5 RPCa (+) y FVL (-). El caso 6 AL (+) transitorio. El caso 7 AL (+) confirmado. En los casos 8 al 14 los estudios fueron normales.

CONCLUSIONES:
En concordancia con lo reportado, en el grupo estudiado, el FVL y la RPCa fueron las alteraciones más detectadas. Los hallazgos destacan la complementariedad de las técnicas, ya que la concordancia general entre FVL y la RPCa presentó solo una excepción que sugiere evaluar cuadros inflamatorios, RPCa adquiridas u otras variantes del FV. Desde la perspectiva preanalítica, se evidenció que el almacenamiento prolongado de plasmas a -20 °C. puede alterar las pruebas dependientes de factores lábiles. Finalmente, seguir las indicaciones de las guías de diagnóstico de AL resulta imprescindible para descartar positivos transitorios.

REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la ***Revista Hematología***: www.revistahematologia.com.ar. Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema. No se aplican cargos por el envío de artículos ni por procesamiento (APC). **Cada autor deberá generar un identificador digital permanente (ORCID, según la sigla en inglés).**
Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.
Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

1. Artículos originales
2. Yo opino
3. Ateneos Anatomo-clínicos de la residencia
4. Editorial
5. Actualizaciones y/o revisiones
6. Hematología Pediátrica
7. Drogas Nuevas en Hematología
8. Comunicaciones breves
9. Laboratorio
10. Historia de la Hematología
11. Caso clínico
12. Imágenes en Hematología
13. Correo de lectores
14. Hematología Narrativa

1) Los **Artículos originales** deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.
Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Todas las ilustraciones, figuras y tablas con su respectiva leyenda deberán ser colocadas en los lugares del texto correspondiente, en vez de al final.
Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

- Título (en castellano y en inglés): sin abreviaturas, será breve y preciso.
- Autores/as:
  - En renglón aparte se detallará la nómina de personas autoras, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre.
  - Filiación institucional: para cada autor/a se detallará el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo,

Ejemplo:
Pérez V1; González C2
1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina
2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina
Ciudad, país de origen y correo electrónico del autor/a responsable.

Autoría: la revista Hematología adhiere a las directrices del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) que en las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas delimita que para adquirir la condición de autoría de los estudios cada uno de los/as participantes deberán cumplir los siguientes criterios:

- Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de los datos o al análisis y la interpretación de los mismos.
- Haber participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual.
- Haber aprobado la versión final del manuscrito.
- Ser responsable de todos los aspectos del manuscrito asegurando que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.

A efectos de cumplir con este requerimiento se deberá incluir la siguiente declaración en la portada, ubicándola debajo de la nómina de personas autoras:
"Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas."
Nota: la declaración de autoría solo deberá incluirse en aquellos **trabajos de investigación** de autoría múltiple pero no en los de autoría unipersonal.

- si los hubiera, se colocarán debajo de la declaración de autoría las personas o instituciones que hayan participado en el estudio que no cumplen los cuatro criterios mencionados precedentemente pero que contribuyeron a su desarrollo podrán enumerase como colaboradoras en esta sección, identificadas con nombre y apellido/s o nombre de la institución, especificando la contribución concreta para la realización del trabajo de investigación.

b) **Resumen y palabras clave**

- Resumen:
  - En español e inglés.
  - Estructura: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión.
  - Extensión: hasta 400 palabras.

- Palabras clave:
  - En español e inglés.
  - Cantidad: entre 3 y 5.
  - Utilizar términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

c) **Introducción:** Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

d) **Materiales y Métodos:** Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

e) **Resultados:** Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

f) **Discusión:** Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

g) **Referencias bibliográficas:**

Las personas autoras son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final. **Incluya el DOI si corresponde.**

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. https://doi.org/15.1555/S0363-5023(10)8111-0

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Datos respaldatorios

Para citar este tipo de datos, referidos en Depósito de datos, se deberá realizar con el siguiente formato:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica.[Dataset] Versión de 22 de junio de 2021. SciELo Data. (enlace facilitado por el repositorio que contará con un identificador permanente de objeto digital, sea handle, DOI u otro)

Las referencias deben estar marcadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice. La revista adopta los criterios establecidos por las Normas APA (www.normasapa.com)

2) La sección **Yo opino** está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor.
La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

3) Los **Ateneos anatomo-clínicos** deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.

4) Las **Editoriales** serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.

5) Las **Actualizaciones y/o revisiones** deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.

6) La sección **Hematología Pediátrica**: Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

7) La sección **Drogas nuevas en Hematología** será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.

9) El **Laboratorio en Hematología** estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. Está destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras.

11) **Caso clínico.** En esta sección se admite un máximo de 8 referencias bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

12) **Las Imágenes en Hematología:** estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole.
La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

13) En la sección **Correo de lectores** se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

14) la Sección Hematología Narrativa deberá ser escrita con el formato gráfico de los artículos originales. En esta sección se recibirán para considerar trabajos que se ubiquen en el campo de la medicina narrativa con una vinculación a la hematología. Se aceptarán también para evaluar textos que crucen

aspectos de humanidades médicas en un formato relacionado a conceptos de la especialidad. Los manuscritos tendrán una extensión máxima de 5000 palabras y no más de 50 referencias. Los trabajos deben enviarse en español y quienes lo deseen pueden enviar una traducción del manuscrito en inglés para la publicación online.

Conflicto de Interés:
La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto.
NO está permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista. El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.
Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:
1) Empleado
2) Consultor
3) Propiedad accionaria
4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
5) Honorarios por conferencias (Speaker)
6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)
Imágenes:
Las imágenes deberán ser enviadas en formato jpg, 300dpi de resolución. Podrán ser enviadas a color.

Aviso de derechos de autor/a
Todo el material publicado en la **Revista Hematología**, será cedido a la **Sociedad Argentina de Hematología**. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviará a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación. Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: revista@sah.org.ar

Declaración de privacidad
Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

Código de ética
Hematología rige su política editorial sobre aspectos éticos de la publicación científica observando las directrices del Comité de Ética de las Publicaciones (Committee on Publication Ethics - COPE).
Cuando se realizan estudios clínicos en seres humanos, los procedimientos llevados a cabo deben estar explícitamente de acuerdo con el estándar de ética del comité responsable en experimentación humana, institucional o regional y con la Declaración de Helsinki de 1975, corregida en 1983 y revisada en 1989, los cuales deberán figurar explícitamente en la metodología del trabajo.
No utilizar los nombres de los pacientes, ni sus iniciales ni el número que les corresponde en el hospital, especialmente en el material ilustrativo.
Todos los trabajos de investigación que incluyan animales de experimentación deben haber sido realizados siguiendo las indicaciones de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" (http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/) perteneciente a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica y actualizada por la American Physiological Society (APS) (http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm).
No serán considerados para publicación los artículos que no cumplan con los códigos de ética.

Modelos animales
Si se aceptaran trabajos en modelos animales, los autores deberán enviar el certificado correspondiente de aprobación del proyecto emitido por la CICUAL (Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio).

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The reception of articles will take place through the OJS system on the official website of Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and ask for assistance with the indicated mail. Articles sent outside the system will not be accepted. There are no fees for submitting or processing articles (APC). **Every author must generate a persistent digital identifier (ORCID).**
We will accept the publication of articles from non-Spanish-speaking authors written in English.
The current sections of Revista Hematología are:

1. Original articles
2. My opinion
3. Anatomo-clinic discussion of the hematology fellowships
4. Editorial
5. Updates and/or reviews
6. Pediatric hematology
7. New drugs in hematology
8. Brief communications
9. Laboratory
10. History of hematology
11. Case reports
12. Images in hematology
13. Letters to the Editor
14. Narrative Hematology

HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

1) **Original articles** must be unpublished. They should not have been submitted simultaneously to another journal without knowing the decision of acceptance or denial from Revista Hematología.
The articles should be in Word format, double-spaced, in Times New Roman font 12, with wide margins of 3cm with a maximum of 4,000 words, including tables and references. All illustrations, figures and tables and their respective legend, should be placed in the appropriate places in the text, instead of at the end.
The articles arrangement should be as follows:
1. a) Cover: It will include the following items:
- Title (both in English and Spanish): with no abbreviations; it will be concise and precise.
- Authors:
    - The list of authors should be included in a separate line, separated by commas, beginning with the complete last name and the initials of the name.
    - Institutional affiliation: it will include the institution name (without abbreviations) where the work has been carried out for each author.

Example:
Pérez V1; González C2
1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina
2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina
City, country of origin, and e-mail of the responsible author.
Authorship: Revista Hematología adheres to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines, which in the *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals* delimits that to get the authorship of the studies, each of the participants must meet the following criteria:

- They must have made substantial contributions to the conception and design of the study or the acquisition, analysis, or interpretation of its data.
- They must have participated in drafting the work or revising it critically for important intellectual content.
- They must have provided the final approval of the version to be published.
- They must have agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

To the effects of complying with this requirement, the cover must include the following statement under the list of authors:
'The authors have made a substantial contribution to the conception or design of the work, and data acquisition, analysis, or interpretation. They have participated in the article drafting or the critical revision of its intellectual content. They have agreed to the final version of the manuscript and can defend every aspect of the manuscript to guarantee that all the questions related to the accuracy or integrity of its content have been appropriately investigated and resolved.'
Note: The statement of authorship should only be included in **research articles** with multiple authors, but not in those with only one author.

- If necessary, above the authorship declaration you can include the persons or institutions that have participated in the study who do not comply with the four mentioned criteria but that contributed to its development. They should be identified by name and last name/s or name of the institution, specifying the specific contribution to the research work.

1. b) **Summary and keywords**
- Summary:
    - Both in Spanish and English.
    - Structure: Introduction, Material and Methodology, Results and Discussion.
    - Length: up to 400 words.
- Keywords:
    - Both in Spanish and English.
    - Quantity: between 3 and 5.

- Use terms from the Index Medicus Medical Subjects Headings.

c) **Introduction:** Summary of the state of the art of the topic and the goals of the work.

d) **Materials and Methodology:**It must detail the population used (control groups and patients), the methodology employed, and the statistical methods used to evaluate the results. This section should include a statement indicating the approval of the Institutional Ethics Committee or competent authority, as well as the written informed consent obtained from each patient, and that the study protocol was carried out following the ethical standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

e) **Results:**They should be clearly expressed in quantitative form, using numeric values (in the usual international units), tables, and/or graphs. Tables that occupy more than one page will not be accepted.

Abbreviations and symbols must be specified in the text or under the tables.

f) **Discussion:** It analyses the results and the facts directly related to them, the relationship between them and the initially proposed goal, and their comparison with the previously established knowledge.

g) **Bibliographic references:**

The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only references mentioned in the article will be included, in sequential numerical order. The names of the authors must be listed at the beginning separated by commas, first the last name, then the initials of the names. If there are more than six authors, only the first three will be mentioned, followed by the acronym et al. Then, write the article title and the abbreviated name of the journal, according to the Medicus Index; year of publication, semicolon, volume number colon, first page, hyphen, last page. **Include the DOI, if applicable.**

Example: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. https://doi.org/15.1555/S0363-5023(10)8111-0

In the case of books, the name of the author/s, title of the book, publisher/s, year of publication, pages separated by a hyphen, adding the edition number if it is not the first edition, publishing house, and city. Example: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Supporting data

To quote this type of data, located in the Data depository, the following format must be used:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). Controlled study between the traditional coagulometric method and a portable device in the measurement of the normalized international ratio and medical decision-making. [Dataset] Version from June 22, 2021. SciELo Data. (link provided for the repository that will include a persistent digital object identifier, such as handle, DOI, or other)

References must be visible in the text in parentheses, and subscript. The journal adopts the criteria established by the APA Standards (www.normasapa.com)

2) **My opinion** section is destined to express an expert opinion about a controversial topic commissioned by the Editorial Committee.

Disagreement with this opinion can be expressed through the Letters to the Editor section. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

3) **Anatomo-clinic studies** should be written with the same graphic format and follow the same guidelines as the original articles.

4) **Editorials** will be commissioned by the Editorial Committee. They will have a title and text with monograph characteristics, if possible, with a maximum length of 2,000 words, up to 5 bibliographic references, name of the author, address, zip code, and e-mail address.

5) **Updates and/or revisions** should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 5,000 words.

6) **Pediatric Hematology** section: It will be intended for reviews of hematological topics and clinical cases in children. They should follow the graphic format of original articles.

7) **New drugs in Hematology** section will be an update on new drugs used by this specialty. They will be commissioned by the Editorial Committee. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

8) **Brief communications** section should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 2,000 words, and the abstract should not exceed 200 words.

9) **Laboratory in Hematology** is intended to perform a datasheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be commissioned by the Editorial Committee. It should include an introduction, rationale for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and their clinical benefit, and up to 4 bibliographic references. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

10) The **History of Hematology** section should follow the graphic format of original articles and it is intended to disseminate the evolution of Hematology in Argentina. The length should not exceed 4,000 words.

11) **Case report.** In this section, there is a maximum of 8 bibliographic references allowed. They should follow the graphic format of original articles.

12) Images in Hematology: will consist of high-quality colored photographic material, intended to expose topics of diverse nature.

It should not exceed 1,000 words and should be developed in the following order: Title, concise text, image, and name of the authors. Up to four bibliographic references can be added. They should follow the graphic format of the original articles.

13) In the **Letters to the Editor** section, opinions on clinical situations and experiences that can be related or not with the articles published in Revista will be published, with a critical, objective, and/or educational criterion, accepting the right to reply in case of an opinion about any published article. The length should not exceed 1,000 words (up to 4 bibliographic references).

14) The Narrative Hematology section should follow the graphic format as original articles. This section will accept submissions for consideration that fall within the field of narrative medicine with a connection to hematology. Texts that incorporate aspects of medical humanities in a format related to hematology concepts will also be considered. Manuscripts should have a maximum length of 5,000 words and no more than 50 references. Submissions must be in Spanish, and those who wish may submit an English translation of their manuscript for online publication.

Conflicts of interest:

Authors are solely responsible for the content, statements, and authorship of the published articles, and they must clarify in writing if there is any conflict of interest. All participants must include their disclosure in a footnote. From the first edition in 2013, all presentations in Revista Hematología must include a final paragraph in the manuscript that specifies the conflict of interest statement following the attached model. **It is NOT allowed to send to another journal the work submitted to Hematologia.** The adapted model of conflict of interest proposed by

the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as many prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out in the last year.
Different categories of conflicts of interest are recognized and detailed below:
1) Employee
2) Consultant
3) Share Ownership
4) Research funds for own studies (The standard does NOT include multicenter, national, or international Phase II to IV research protocols)
5) Conference fees (Speaker)
6) Advisory Board Member

Images:
Images must be submitted in jpg format, 300 dpi resolution, they can be sent in color.

Copyright Notice
All the material published in **Revista Hematología** will be transferred to the **Argentine Society of Hematology**. Under the Copyright Act (Act 11723), authors of each accepted work will receive a transfer of copyright form, which must be signed before publication. The authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or loss of the submitted material. The authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Privacy Statement
The names and email addresses entered in this journal will be used exclusively for the stated purposes and will not be shared with other parties nor used for other purposes.

Code of Ethics
Hematología applies its publishing policy on ethical aspects of scientific publications following the Committee on Publication Ethics (COPE).
In the event of clinical studies performed on human subjects, the procedures carried out must follow the Ethics standard explicitly from the responsible committee in human experimentation, institutional or regional, and with the 1975 Declaration of Helsinki, amended in 1983 and revised in 1989, which should be explicitly stated in the methodology of the work.
Do not use the names of patients, their initials, or hospital number, especially in the illustrative material.
All research that includes experimental animals must follow the indications in the 'Guide for the care and use of laboratory animals' (http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/) from the US National Academy of Sciences and the American Physiological Society (APS) (http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm).
Articles that do not comply with the Code of Ethics will not be considered for publication.

Animal models
If works in animal models are accepted, the authors should send the appropriate certificate of approval from the project issued by CICUAL (Institutional Committee for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

RIXaTYL

Rivaroxabán 2,5 ▪ 10 ▪ 15 ▪ 20 mg

EFICIENCIA EN ANTICOAGULACIÓN

Xa

- Administración oral **una vez al día.**
- **Anticoagulación segura y efectiva.**
- **Sin necesidad de ajuste de dosis** ni controles periódicos.
- **Bajo riesgo** de interacciones medicamentosas.

Presentaciones

Tratamiento **mensual** asegurado

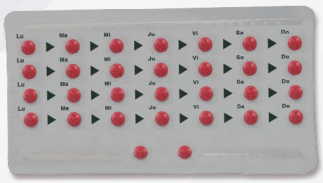


60 comprimidos

15 y **30** comprimidos

30 comprimidos

Blister Calendario Mensual. Favorece la continuidad del tratamiento.



PAMI INSSJP · IOMA · RECETARIO SOLIDARIO · PAP ADMINISTRACIÓN DE PROMOCIONES · MPN

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.

El sitio contiene Ficha Técnica, Guía de Prescripción y una Tarjeta de Información para el Paciente que se debe entregar al momento de prescribir.

Por tratarse de un producto nuevo, Rixatyl se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar