

Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 1 • Número 1 • Octubre-Diciembre 2024



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA



Grupo Cooperativo
Latinoamericano de
Hemostasia y Trombosis



PERMANYER
www.permanyer.com



**XXIX Congreso del
Grupo Cooperativo
Latinoamericano de
Hemostasia y Trombosis**



Mayo 13 al 16 2025 | **Montevideo Uruguay** *Radisson*
MONTEVIDEO VICTORIA PLAZA

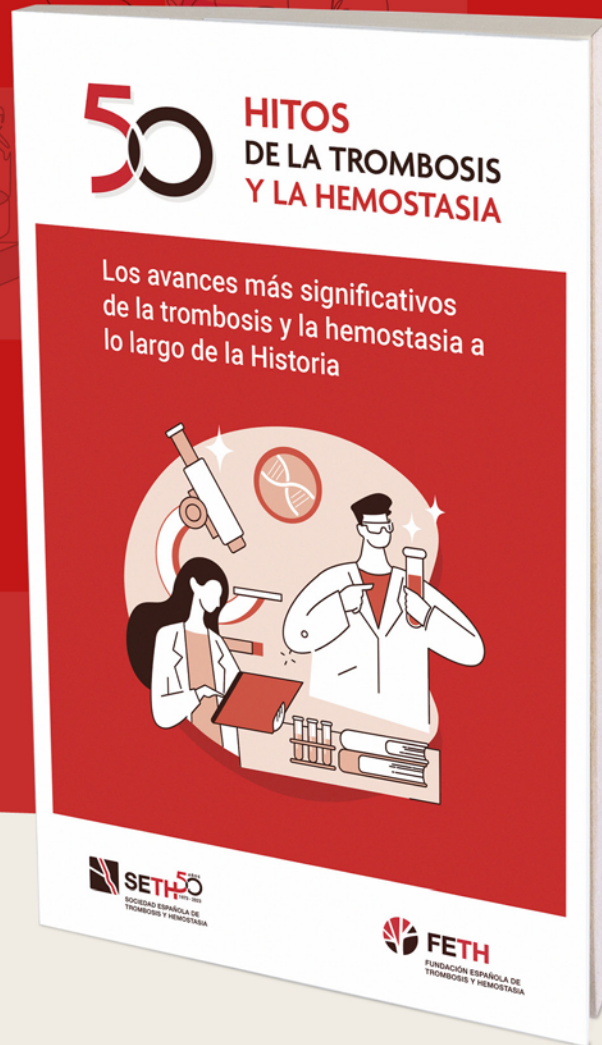
¡Inscríbete próximamente!

www.congresoclaht.com

Es con gran entusiasmo y calidez que les doy la más cordial bienvenida al XXVIII Congreso y 50° aniversario del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis, que se llevará a cabo del 13 al 16 de Mayo de 2025 en Montevideo, Uruguay. Este evento representa una oportunidad invaluable para todos nosotros, profesionales dedicados al campo de la hemostasia y la trombosis, para reunirnos, compartir conocimientos, y explorar los avances más recientes en nuestra disciplina.

Dra. María Cecilia Guillermo Espósito

Presidenta del XXVIII Congreso del Grupo CLAHT



50 hitos de la trombosis y la hemostasia

Desde las primeras menciones en antiguos textos egipcios hasta los más recientes avances en terapias génicas, este libro presenta cronológicamente los descubrimientos clave que han transformado el tratamiento de la trombosis y la hemostasia. Publicado por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) en su cincuentenario, la obra rinde homenaje a los investigadores y hallazgos que han impulsado la evolución de este campo, subrayando la importancia de estos avances para la medicina moderna.



PROGRAMA DE ACREDITACIÓN DE UNIDADES DE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO (UdTA)

La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) certifica a las unidades que cumplen con los más altos estándares en calidad, seguridad e innovación en terapia antitrombótica. Únete al Programa UdTA y reafirma el compromiso de tu unidad con la excelencia.



¡Certifica la excelencia de tu unidad con el Programa UdTA!

SOLICITA LA ACREDITACIÓN

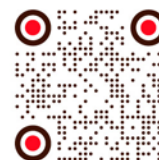
- 1 Regístrate en acredita.seth.es
- 2 Envía tu solicitud junto a la documentación
- 3 Evaluación por el Comité de Acreditación
- 4 Obtención de acreditación y certificado UdTA



Programa de acreditación de:



Con la colaboración de:





PÍLDORAS INFORMATIVAS EN TERAPIA GÉNICA EN HEMOFILIA

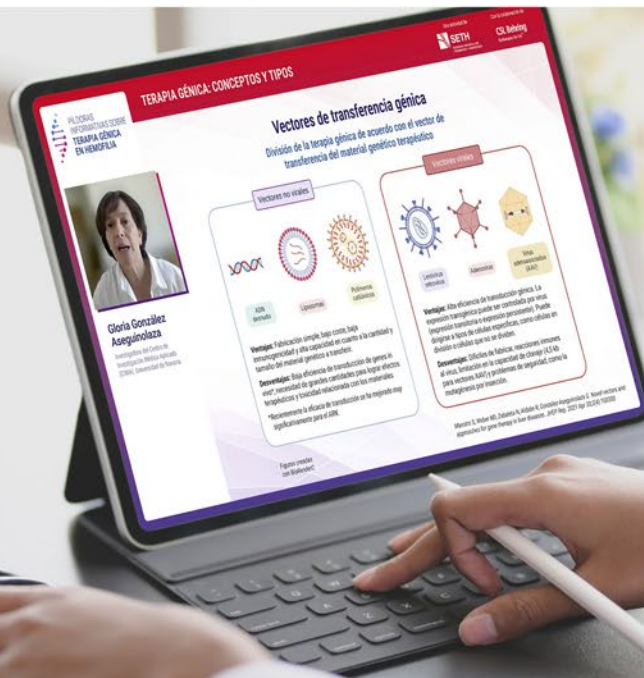
La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), en colaboración con CSL Behring, presenta el proyecto **Píldoras Informativas sobre Terapia Génica en Hemofilia**.

A través de vídeos breves y el cuadernillo **Terapia Génica en Hemofilia: conceptos clave y preguntas frecuentes**, los principales expertos comparten información clave y actualizada sobre la terapia génica aplicada a la hemofilia.



VÍDEO PÍLDORAS INFORMATIVAS EN TERAPIA GÉNICA

- ▶ **Terapia Génica: conceptos y tipos**
- ▶ **Aplicaciones de la Terapia Génica en medicina**
- ▶ **Terapia Génica en Hemofilia A**
- ▶ **Terapia Génica en Hemofilia B**
- ▶ **Regulación de la Terapia Génica a nivel nacional**
- ▶ **Elección de terapias en hemofilia. Candidatos a Terapia Génica**
- ▶ **Seguimiento del paciente tratado con Terapia Génica**



Una actividad de:



Con la colaboración de:





Trombosis en la mujer: una vision integral y práctica

Este libro, coordinado por la Dra. Pilar Llamas, aborda un tema de gran relevancia debido al alto impacto que tiene la trombosis venosa en la mujer. En este campo, los profesionales de la salud se han enfrentado a una realidad compleja marcada por la falta de recomendaciones unánimes sobre el manejo de esta patología. Además, el dilema ético de incluir a mujeres embarazadas en ensayos clínicos y la limitada evidencia científica disponible hacen aún más urgente contar con guías claras y prácticas como las que ofrece este manual.

Una publicación de:



Con la colaboración de:



WWW.SETH.ES

Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 1 • Número 1 • Octubre-Diciembre 2024

COMITÉ EDITORIAL

Grupo CLAHT

Editor en Jefe

Cristina Duboscq

Laboratorio de Hemostasia,
Hospital Británico de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina

Editores Asociados

Ricardo Martínez Zubieta

Hospital Español de México,
Ciudad de México, México

Fernanda Andrade Orsi

Universidade de Campinas,
Hospital Clínico de la Universidad de Sao Paulo,
Sao Paulo, Brasil
Universidad de Leiden,
Leiden, Holanda

Jaime Pereira

Escuela de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile,
Santiago, Chile

Maximiliano Berro Castiglioni

Hospital de Clínicas, Universidad de la República,
Montevideo, Uruguay

Patricia Casais

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

Grupo SETH

Editor en Jefe

Joan Carles Reverter

Hospital Clínic, Barcelona, España

Editores Asociados

Pilar Medina

Hospital Universitario y Politécnico La Fe,
Valencia, España

Mayte Álvarez

Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España

Santiago Bonanad

Hospital Universitario y Politécnico La Fe,
Valencia, España

Manuel Rodríguez López

Hospital Álvaro Cunqueiro,
Vigo, España

Junta Directiva SETH

Joan Carles Reverter Calatayud

Presidente

Hospital Clínic,
Barcelona, España

Pilar Llamas Sillero

Vicepresidenta

Hospital Univ. Fundación Jiménez Díaz,
Madrid, España

Jorge Cuesta Tovar

Vicepresidente

Hospital Virgen de La Salud,
Complejo Hospitalario de Toledo,
Toledo, España

María Eva Mingot Castellano

Tesorera

Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Sevilla, España

Pilar Medina Badenes

Secretaría

Grupo de Investigación en Hemostasia,
Trombosis, Arteriosclerosis y
Biología Vascular del IIS La Fe,
Valencia, España

María Teresa Álvarez Román

Vocal

Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España

Santiago Bonanad Boix

Vocal

Hospital Universitari i Politécnic La Fe,
Valencia, España

José Manuel Calvo Villas

Vocal

Hospital Universitario Miguel Servet,
Zaragoza, España

Cristina Pascual Izquierdo

Vocal

Hospital General Universitario
Gregorio Marañón,
Madrid, España

José Rivera Pozo

Vocal

Hospital Universitario Morales Meseguer,
Centro Regional de Hemodonación,
Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca,
Murcia, España

Manuel Rodríguez López

Vocal

Hospital Álvaro Cunqueiro,
Vigo, España

Presidentes SETH

José Antonio Páramo Fernández
Presidencia
2016-2020

Vicente Vicente García
Presidencia
2012-2016

Pascual Marco Vera
Presidencia
2004-2012

Fernando Martínez Brotons
Presidencia
2000-2004

Francisco Javier Batlle Fonrodona
Presidencia
1992-2000

Justo Aznar Lucea
Presidencia
1984-1992

Junta Directiva CLATH

Raúl Izaguirre Avila
Presidente

Flavio Grimaldo
Vicepresidente

Maximiliano Berro
Vicepresidente

Cecilia Guillermo Espósito
Secretaria General

Paola Turcatti
Tesorera

Joa Carlos De Campos Guerra
Secretario Científico

Comité Consultivo CLATH

Expresidentes del grupo CLAHT

Javier Pizzuto
México

Raúl Altman
Argentina

Carmen Luisa Arocha
Venezuela

Ana María Otero
Uruguay

José Luis Pérez
Venezuela

Lucía Kordich
Argentina

Arlette Ruiz Sáez
Venezuela

Alicia Blanco
Argentina

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

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



PERMANYER
www.permanyer.com

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

ISSN: 2938-8740
Ref.: 10372AMAD241



www.permanyer.com

Reproducciones con fines comerciales

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

Hemostasia y Trombosis es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2024 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permalyer.

Bienvenida

Welcome

Cristina Duboscq (CLAHT) y Joan C. Reverter* (SETH)

Editores en jefe

Estimados colegas,

Tenemos el honor de presentar el primer número de la nueva revista *Hemostasia y Trombosis - Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia*, que pasa a ser el órgano oficial de difusión de la Sociedad Española de Hemostasia y Trombosis (SETH) y del Grupo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (Grupo CLAHT). Esta nueva publicación hereda el espíritu de la anterior *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia*, que se editó entre 1988 y 2002, pero actualizado a los tiempos presentes y con visión de futuro.

Esta revista nace con la ambición de ser un foro de intercambio científico de referencia para la comunidad de investigadores y clínicos especializados en este campo de la medicina y la biología. Aspiramos a construir un espacio en el que las nuevas ideas y hallazgos se transformen en herramientas que impulsen el desarrollo y perfeccionamiento de la práctica clínica en el ámbito de la trombosis y la hemostasia.

Nuestro objetivo es fomentar la difusión del conocimiento, el debate constructivo y la actualización permanente por medio de la publicación de diferentes tipos de artículos sobre cualquier aspecto relacionado con la hemostasia y la trombosis, tales como originales, revisiones, casos clínicos, cartas al editor, guías clínicas, editoriales e imágenes.

Hemostasia y Trombosis - Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia es una publicación trimestral,

open access, gratuita para autores y lectores, de revisión por pares, que se publica en versión electrónica bilingüe y acepta manuscritos para evaluación en español y en inglés. La revista cuenta con un comité editorial de expertos en las distintas facetas de la hemostasia y la trombosis. Ser *open access* garantiza la máxima visibilidad por toda la comunidad de los trabajos publicados y la revisión por pares asegura su calidad y rigor científico. La ausencia de coste para los autores permite a potenciales autores la total accesibilidad. El hacer una edición en castellano y otra en inglés tiene el objetivo de facilitar la participación de diferentes perfiles tanto de lectores como de autores.

Aspiramos a construir un espacio en el que las nuevas ideas y hallazgos sean herramientas que impulsen el desarrollo y perfeccionamiento de la práctica clínica en el ámbito de la trombosis y la hemostasia.

Por todo ello, les animamos a que hagan suya esta revista, contribuyendo con sus hallazgos y reflexiones (<https://www.revistahemostasiaytrombosis.com/>). Estamos convencidos de que, por medio de este foro, podremos explorar los retos y horizontes de nuestra disciplina, en el que la hemostasia y la trombosis sean abordadas con la precisión que los pacientes merecen.

Quedamos a la espera de sus aportaciones con ilusión y confianza en que, con el esfuerzo compartido, colaboraremos en construir conocimiento en esta apasionante disciplina.

*Correspondencia:

Joan C. Reverter

E-mail: reverter@clinic.cat

Fecha de recepción: 02-10-2024

Fecha de aceptación: 09-10-2024

DOI: 10.24875/RHT.M24000023

Disponible en línea: 23-10-2024

Hemost Trombos. 2024;1(1):1

www.revistahemostasiaytrombosis.com

Editorial

Editorial

Cristina Duboscq (CLAHT) y Joan C. Reverter (SETH)*

Editores en jefe

Aunque el interés por los procesos de la coagulación de la sangre ha acompañado al ser humano desde muy antiguo, sus mecanismos y el manejo clínico de sus problemas han sido históricamente poco comprendidos. En las últimas décadas, la hemostasia y la trombosis han tenido avances espectaculares que han transformado la práctica clínica. En el presente número de la revista aparecen publicadas aportaciones en diversas áreas del ámbito de la revista, en concreto enfermedades hemorrágicas, trombosis, laboratorio de coagulación y aplicación de la inteligencia artificial a la hemostasia.

Enfermedades hemorrágicas: un desafío aún no resuelto

Desde la hemofilia A y B y otros defectos en la coagulación plasmática hasta las alteraciones de las plaquetas hereditarias o adquiridas, las enfermedades hemorrágicas son un gran reto diagnóstico y terapéutico. Los últimos años han supuesto una revolución en el tratamiento de estas entidades: mejoría en la terapia de reemplazo de factores de coagulación con agentes de acción prolongada, introducción de anticuerpos biespecíficos, desarrollo de terapias de rebalance y la irrupción de la terapia génica. Esta variedad de opciones nos va llevando hacia la posibilidad de individualizar los tratamientos para buscar el manejo óptimo de estos pacientes.

A su vez, en las trombocitopatías el desarrollo de nuevas pruebas avanzadas para evaluar función

plaquetaria ha mejorado nuestra capacidad diagnóstica, pero el tratamiento sigue siendo limitado, con terapias que a menudo se centran solamente en agentes hemostáticos no específicos. La investigación básica y traslacional es crucial para lograr mejores opciones terapéuticas.

En este número se publican dos artículos cooperativos en el ámbito de las enfermedades hemorrágicas, uno sobre hemofilia A y B no grave y el otro sobre el tratamiento de la trombocitopenia inmune. La labor de la colaboración dentro de grupos de cooperación es totalmente esencial, especialmente en enfermedades poco frecuentes.

Trombosis y tratamiento antitrombótico: una época de avances y de esperanzas

Si bien los avances en el campo de la trombosis y del tratamiento antitrombótico han sido notables, aún queda mucho camino por recorrer. La introducción de los antagonistas de la vitamina K a mediados del siglo xx supuso un cambio de paradigma en la prevención de la trombosis, al proporcionar un método eficaz para el control del riesgo tromboembólico. El desarrollo de los anticoagulantes orales directos abrió una nueva etapa, caracterizada por una mayor seguridad, facilidad de uso y menor necesidad de monitorización y con ellos se ha revolucionado el manejo de la enfermedad tromboembólica. Aunque también ha habido avances importantes en el campo de los antiagregantes, hay un amplio margen de mejora en todos los aspectos del

*Correspondencia:

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

Fecha de recepción: 02-10-2024
Fecha de aceptación: 09-10-2024
DOI: 10.24875/RHT.M24000024

Disponible en línea: 23-10-2024
Hemost Trombos. 2024;1(1):2-3
www.revistahemostasiaytrombosis.com

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

tratamiento antitrombótico tanto en fármacos como en organización sanitaria. Así, actualmente están en desarrollo nuevas líneas de fármacos anticoagulantes entre los que aparecen como más prometedores los inhibidores de la vía intrínseca de la coagulación. Además se está discutiendo y definiendo el modelo multidisciplinario de unidades específicas de tratamiento antitrombótico que deberían tener acreditaciones en su camino hacia la excelencia.

Desde el enfoque de la biología de la trombosis, estamos en una fase de ampliación del conocimiento, destacando la relación de la trombosis con el sistema inmunitario y la inflamación, desde el ya clásico síndrome antifosfolipídico, los fenómenos de inmunotrombosis y los síndromes anti-factor plaquetario 4.

En este número se reporta un caso de síndrome antifosfolipídico que evoluciona de silente a síndrome antifosfolipídico catastrófico, cuestionando, en algunos pacientes, la idea de anticuerpos antifosfolipídicos inocentes.

El laboratorio de hemostasia: hacia una era de precisión diagnóstica

El laboratorio de hemostasia es una piedra angular en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades trombóticas y hemorrágicas. Desde la clásica prueba de tiempo de protrombina y tiempo parcial de trombo-plastina activada, hasta las pruebas más modernas de generación de trombina y análisis funcionales de plaquetas, hemos recorrido un largo camino en la caracterización de los desórdenes de coagulación.

En la actualidad, la llegada de nuevas tecnologías y metodologías, como la proteómica o la secuenciación de nueva generación, está revolucionando la capacidad del laboratorio para un diagnóstico cada vez más exacto.

El verdadero desafío radica en la integración de estos datos en la práctica clínica diaria. Los modelos de diagnóstico integrados que combinan parámetros de

laboratorio convencionales con biomarcadores emergentes y algoritmos basados en inteligencia artificial tienen el potencial de transformar nuestra forma de diagnosticar y tratar las enfermedades trombóticas y hemorrágicas. La inteligencia artificial no solo facilita el manejo de grandes bases de datos, sino que permite identificar correlaciones ocultas entre diversos factores clínicos, sugiriendo estrategias terapéuticas más eficaces.

Este número se presenta un trabajo original donde se evalúa la utilidad de una estrategia con determinaciones pareadas para el diagnóstico de anticoagulante lúpico. La estrategia resulta, en el estudio, técnicamente útil y económicamente favorable.

Hacia el futuro: nuevas herramientas y una visión integradora

Uno de los principales desafíos es el manejo del riesgo trombótico y hemorrágico en pacientes cada vez más complejos. La identificación de biomarcadores y del perfil genético asociado en la caracterización de cada individuo está motivando una intensa investigación, con el deseo de poder proporcionar profilaxis y tratamientos cada vez más personalizados en el camino de la medicina de precisión.

La irrupción de la inteligencia artificial aporta una nueva herramienta para el análisis de datos complejos. Su capacidad de procesar grandes volúmenes de datos en tiempo real, integrando información genética, proteómica, funcional y otras, puede potencialmente redefinir la precisión diagnóstica y predictiva permitiendo una identificación más rápida y detallada de patrones analíticos y de respuesta a fármacos. De esta forma se espera que puedan desarrollarse más fácilmente modelos predictivos que optimizan el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes.

En este número se publica un artículo de evaluación de la aplicación de la inteligencia artificial para la comparación de los resultados de dos tratamientos de la trombocitopenia inmune.

Experiencia galaico-asturiana de uso del avatrombopag en la trombocitopenia inmunitaria

Galician-Asturian experience of avatrombopag use in immune thrombocytopenia

Álvaro Lorenzo-Vizcaya^{1*}, Rebeca Guzmán-Fernández², Daniel Martínez-Carballeira³, Raquel Iglesias-Varela⁴, Ana Lorenzo-Vizcaya¹, Elsa López-Ansoar⁴, Andrea Dorado-López¹, Manuel Rodríguez-López⁴ y Michael Calviño Suárez⁵

¹Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; ²Unidad de Trombosis y Hemostasia, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense; ³Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ⁴Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro, Vigo; ⁵Unidad de Trombosis y Hemostasia, Complejo Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. España

Resumen

Introducción: El avatrombopag, un agonista del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) de segunda generación, ha sido aprobado para tratar la trombocitopenia inmunitaria o púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) crónica en adultos y en pacientes con enfermedad hepática crónica antes de una cirugía. Introducido en la guía farmacoterapéutica de los hospitales de Galicia y Asturias en 2023, este fármaco ofrece una opción para pacientes que no responden adecuadamente a otros tratamientos. **Objetivo y método:** Este estudio observacional retrospectivo evalúa la eficacia del avatrombopag en 55 pacientes con PTI, enfocándose en aquellos tratados en hospitales de Galicia y Asturias durante 18 meses. De estos, 53 tenían PTI persistente o crónica, y la mayoría eran mujeres con una edad media de 64.7 años. La mayoría de los pacientes (85.45%) presentaban PTI primaria y utilizaban avatrombopag como segunda o tercera línea de tratamiento. **Resultados:** El 94.45% de los pacientes alcanzaron una respuesta sostenida, con un recuento de plaquetas superior a $30 \times 10^9/l$. Además, se observó una rápida respuesta al avatrombopag, con una mediana de tiempo hasta la respuesta de solo 7 días. A pesar de algunos casos de efectos adversos graves, como sospecha de fibrosis medular y tromboembolia, la tolerabilidad general fue buena. **Conclusiones:** El estudio destaca la importancia de personalizar el tratamiento según las características individuales de cada paciente y considerar factores como la edad y la comorbilidad. Con un enfoque individualizado, el avatrombopag se presenta como una opción efectiva y segura para el manejo de la PTI crónica, ofreciendo una alternativa prometedora a las terapias convencionales.

Palabras clave: Trombocitopenia inmunitaria. Agonistas de TPO-RA. Eficacia. Seguridad. Trombosis.

Abstract

Introduction: Avatrombopag, a second-generation thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA), has been approved to treat chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adults and in patients with chronic liver disease before surgery. Introduced in the pharmacotherapeutic guide of hospitals in Galicia and Asturias (Spain) in 2023, this medication offers an option for patients who do not adequately respond to other treatments. **Objective and method:** This retrospective observational study evaluates

*Correspondencia:

Álvaro Lorenzo-Vizcaya

E-mail: alvaro.lorenzo.vizcaya@sergas.es

Fecha de recepción: 20-04-2024

Fecha de aceptación: 06-05-2024

DOI: 10.24875/RHT.M24000004

Disponible en línea: 23-07-2024

Hemost Trombos. 2024;1(1):4-12

www.revistahemostasiaytrombosis.com

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

the efficacy of avatrombopag in 55 patients with ITP, focusing on those treated in hospitals in Galicia and Asturias over 18 months. Of these, 53 had persistent/chronic ITP, and the majority were middle-aged women with a mean age of 64.7 years. Most patients (85.45%) had primary ITP and used avatrombopag as second or third-line treatment. Results: 94.45% of patients achieved a sustained response with a platelet count greater than $30 \times 10^9/L$. Additionally, a rapid response to avatrombopag was observed, with a median time to response of only 7 days. Despite some cases of serious adverse effects such as suspected medullary fibrosis and thromboembolism, overall tolerance to the medication was good. Conclusions: The study highlights the importance of customizing treatment according to individual patient characteristics and considering factors such as age and comorbidity. With an individualized approach, avatrombopag emerges as an effective and safe option for managing chronic ITP, offering a promising alternative to conventional therapies.

Keywords: Immune thrombocytopenia. TPO-RA agonists. Efficacy. Safety. Thrombosis.

Introducción

El avatrombopag, un agonista del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) de segunda generación de administración oral, está aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria o púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) crónica (> 12 meses) primaria en adultos refractarios o con respuesta insatisfactoria a otros tratamientos, y es el primer agonista aprobado en adultos con enfermedad hepática crónica programados para cirugía¹. En Galicia y Asturias se incluyó en la guía farmacoterapéutica de los hospitales en 2023.

La prevalencia de la PTI es de 9,5 casos por 100.000 adultos, con una incidencia de 3,3/100.000 adultos/año, que aumenta con la edad², sin diferencias entre sexos, excepto entre los 30 y 60 años, cuando es más prevalente en las mujeres³, y en mayores de 70 años, cuando afecta predominantemente a los varones. Presenta mayor mortalidad en edades avanzadas, y su prevalencia es tres veces mayor que en los adultos más jóvenes. En adultos, la PTI primaria supone el 80% de casos, y el 20% restante son secundarios a otras patologías.

En edades avanzadas, frente a niños y adultos jóvenes, tiende a ser más crónica, con menor probabilidad de remisiones espontáneas y con riesgo de evolución a otros cuadros, advirtiéndose una mayor incidencia de neoplasias hematológicas, como linfomas y leucemias (aumento del riesgo de 6 y 20 veces, respectivamente)⁴, y mayor predisposición a enfermedades autoinmunitarias.

En la enfermedad hepática crónica⁵, las transfusiones de plaquetas⁶ son de elección ante cirugías no electivas, especialmente mayores, y en procedimientos electivos cuando no estén disponibles los TPO-RA o estos sean inadecuados⁷. Estas transfusiones comportan riesgos varios. Los Subcomités para Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia⁷ afirman que es posible ofrecer TPO-RA a pacientes con recuentos de plaquetas de $30-50 \times 10^9/l$ y sin factores

de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa (ETE) que vayan a ser sometidos a una cirugía electiva de muy alto riesgo hemorrágico.

El objetivo es reportar la experiencia del *switch* a avatrombopag y el uso de este como tratamiento de primera elección en segunda línea en adultos con PTI crónica, atendidos en hospitales de Galicia y Asturias durante 18 meses. Además, se incluyen dos pacientes con PTI de nuevo diagnóstico en los que el avatrombopag se usó como tratamiento de primera línea (seguimiento 6 meses).

Método

Estudio observacional retrospectivo; los datos proceden de la historia clínica electrónica de los pacientes, previa solicitud de consentimiento informado. Los datos se muestran en porcentaje, mediana, rango intercuartílico (RIC) y media con desviación estándar (DE), según corresponda. Los pacientes que recibieron avatrombopag en primera línea se analizan de forma independiente.

Resultados

Se incluyeron 55 pacientes, de los cuales 53 tenían PTI persistente o crónica. Cuarenta y cinco (85%) presentaban PTI crónica, con una edad media de 64,7 años (DE: 20,32). El 66% eran de sexo femenino. El 85,45% (45/55) presentaban una PTI primaria. De los pacientes con PTI crónica, el 43,4% recibían avatrombopag como segunda línea y el resto (56,6%) como tercera línea o posterior (mediana: 3; RIC: 2-12). Veintisiete pacientes recibieron previamente un TPO-RA y 26 nunca lo recibieron. La mediana de seguimiento fue de 163,5 días (RIC: 97,5-233,5). En 47 (88,67%) pacientes, la dosis media de inicio fue 140 mg a la semana. Un paciente había recibido 12 líneas de tratamiento previas.

El 94,45% de los pacientes alcanzaron una respuesta sostenida ($> 30 \times 10^9/l$) y el 90,57% un recuento de plaquetas $> 50 \times 10^9/l$. La mediana de tiempo hasta la respuesta (plaquetas $> 30 \times 10^9/l$) fue de 7 días (RIC: 7-11). Ocho pacientes (18,2%) que iniciaron avatrombopag como segunda línea o posterior lo suspendieron por no respuesta, por efectos adversos (sospecha de fibrosis medular, trombocitosis e intolerancia) y por una muerte de causa no relacionada con el fármaco. La tolerabilidad global fue buena, reportándose una fibrosis medular de grado 2 y una tromboembolia pulmonar en un paciente con anticoagulante lúpico positivo. En el paciente con fibrosis medular, posteriormente se descartó el diagnóstico de PTI y se estableció el de síndrome de Tangier.

En la última visita, la mediana del recuento plaquetario fue de $120,5 \times 10^9/l$ (RIC: $16-468 \times 10^9/l$), con dosis semanales muy variables: hasta 15 pautas posológicas diferentes en 46 pacientes (media: 149,13 mg a la semana; DE: 20-280) (Tabla 1).

Por sexo ($n = 53$), 18 eran varones (33,96%), de los cuales 6 (30%) tenían < 65 años y 7 (38,88%) recibían avatrombopag en tercera línea o posterior; de estos siete, cuatro recibieron previamente eltrombopag y tres romiplostim. Otros 11 (61,12%) recibían avatrombopag en segunda línea. No hubo ninguna suspensión del avatrombopag en este grupo. La dosis mediana ($n = 18$) fue 140 mg (RIC: 20-280), con ajuste de dosis en 13/18 pacientes (72,2%). La dosis semanal media de avatrombopag tras el cambio desde un agonista previo fue similar, con independencia del fármaco: desde eltrombopag ($n = 3$), dosis semanal media de 166,6 mg, y desde romiplostim ($n = 4$), dosis semanal media de 160 mg. En el resto de los varones ($n = 12$), la dosis media semanal es inferior (134,54 mg). Cuatro de los 18 pacientes requieren la dosis máxima semanal de avatrombopag (280 mg) para mantener el recuento plaquetario. Globalmente, en los varones, la mediana del recuento plaquetario en el último control fue de $143 \times 10^9/l$ (RIC: $16-272 \times 10^9/l$) (Tablas 2 y 3).

Delos 53 pacientes, 35 eran de sexo femenino (66,04%), y de ellas 19 (54,28%) eran menores de 65 años. Veinte (57,1 %) recibían avatrombopag en tercera línea o posterior: 14 recibieron previamente eltrombopag y 6 romiplostim. Seis (17,14%) recibían avatrombopag en segunda línea y 9 (25,7%) recibieron otro tipo de tratamientos previos. Se reportaron siete suspensiones: cinco en receptoras de agonista previo y dos en receptoras de avatrombopag en tercera línea o posterior, sin agonista previo.

Tabla 1. Características generales de la población analizada

Características	Descripción
Total pacientes (n)	55
Pacientes con PTI <i>de novo</i> (n)	2
Pacientes con PTI crónica (n)	45 (85%)
Edad media (años)	64,7
Distribución por sexo (%)	Femenino: 66 Masculino: 34
PTI primaria (n)	45 (85,45%)
Avatrombopag como segunda línea	43,4%
Avatrombopag como tercera línea o más	56,6%
Seguimiento (mediana)	163,5 días
Dosis media inicial de avatrombopag	140 mg (88,67% de pacientes)
Pacientes que alcanzan respuesta parcial (plaquetas $\geq 30 \times 10^9/l$)	94,45%
Pacientes que alcanzan respuesta completa (plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$)	90,57%
Pacientes que alcanzan recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$	81,13%
Mediana de tiempo hasta respuesta (plaquetas $\geq 30 \times 10^9/l$)	7 días
Pacientes que suspendieron avatrombopag en segunda o posterior línea (n)	8 (18,2%); 6/8 de sexo femenino (75%)
Mediana del recuento plaquetario en última visita	$120,5 \times 10^9/l$

La dosis mediana de avatrombopag ($n = 28$) fue de 140 mg (RIC: 60-280); requirieron modificación de dosis 19/28 (67,8%). La dosis semanal media de avatrombopag en respondedores procedentes de eltrombopag ($n = 10$) fue de 184,1 mg, la de romiplostim ($n = 5$) fue de 148,1 mg y en el resto ($n = 13$) fue ligeramente inferior (115,38 mg). Seis pacientes requieren la dosis máxima semanal de avatrombopag para mantener el recuento plaquetario. En el último control, la mediana del recuento plaquetario fue de $112 \times 10^9/l$ (RIC: 36-468). El recuento plaquetario medio en pacientes con eltrombopag previo fue de $98,7 \times 10^9/l$ (DE: $62-204 \times 10^9/l$), con romiplostim previo fue de $152,2 \times 10^9/l$ (DE: 39-275) y sin agonista previo fue de $144,8 \times 10^9/l$ (DE: $36-468 \times 10^9/l$). Cabe señalar que los receptores desde eltrombopag previo presentaban, de media, cuatro líneas de tratamiento previas al avatrombopag (DE: 3-7), y no hubo respuesta en aquellos con

Tabla 2. Resultados según el sexo (n = 53)

Características	Sexo masculino	Sexo femenino
N.º total	18 (33,96%)	35 (66,04%)
Menores de 65 años	30%	54,28%
Avatrombopag en tercera línea o posterior	7 (38,8%)	20 (57,1%)
Dosis mediana semanal de avatrombopag	140 mg	140 mg
Pacientes que requieren ajuste de dosis	13 (72,2%)	19 (67,8%)
Pacientes que requieren la dosis máxima semanal (280 mg)	4	6
Mediana del recuento plaquetario en última visita	143 × 10 ⁹ /l	112 × 10 ⁹ /l

Tabla 3. Resultados según el sexo y el tratamiento previo (n = 27)

Características	Sexo masculino	Sexo femenino
N.º total	7/18 (33,96%)	20/35 (66,04%)
Tras romiplostim	3/7	6/20
Pacientes que responden/ pacientes que requieren dosis máxima de avatrombopag	3/1	5/1
Dosis media semanal de avatrombopag	160 mg	148,1 mg
Recuento plaquetario medio	183,2 × 10 ⁹ /l	152,2 × 10 ⁹ /l
Pacientes que requieren dosis máxima semanal	1	1
Tras eltrombopag	4/7	14/20
Pacientes que responden/ pacientes que requieren dosis máxima de avatrombopag	4/1	10/5
Dosis media semanal de avatrombopag	166,6	184,1
Mediana del recuento plaquetario en última visita	106 × 10 ⁹ /l	98,7 × 10 ⁹ /l

más de siete líneas, en comparación con el grupo de romiplostim previo (media: 2.25; DE: 1-4). Se obtienen mejores respuestas con menor dosis de avatrombopag en los pacientes no receptores de agonista previo, independientemente del sexo (Tablas 2 y 3).

Por grupos de edad, 13/28 pacientes mayores de 65 años proceden de *switch* desde agonista previo (siete de romiplostim y seis de eltrombopag) y 10 de ellos mantienen respuesta tras el *switch*, mientras que 15 pacientes responden al avatrombopag en segunda línea. Tres pacientes suspendieron el tratamiento (por intolerancia, sospecha de mielofibrosis y fallecimiento). Requieren ajuste de dosis 21/25 pacientes (84%), y 6/25 (24%) requieren la dosis máxima semanal para mantener el recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$. La mediana del último recuento plaquetario fue de $137 \times 10^9/l$ (RIC: $16-334 \times 10^9/l$), con una mediana de dosis semanal de avatrombopag de 140 mg (IQR: $40-280 \times 10^9/l$).

Hay 25 pacientes menores de 65 años, de los cuales 14 (56%) iniciaron el avatrombopag tras otro agonista previo (11 eltrombopag y 3 romiplostim). De ellos, 11 mantienen la respuesta plaquetaria tras el *switch* y los tres procedentes de eltrombopag suspendieron el tratamiento (trombocitosis, dos por recaída o falta de respuesta). Diez de los 11 pacientes que reciben avatrombopag como primer agonista en segunda línea consiguieron respuesta, y fue suspenso en uno por pérdida de respuesta. La mediana del último recuento plaquetario (n=21) fue de $112 \times 10^9/l$ (RIC: $36-468 \times 10^9/l$), inferior a la reportada en el grupo de mayor edad, con una mediana de dosis semanal de 140 mg (RIC: 20-280), similar al grupo de mayores de 65 años. De los 25 pacientes, 19 (76%) requirieron ajuste de dosis. Cuatro pacientes que mantienen la respuesta plaquetaria con la dosis máxima semanal procedían de *switch* desde eltrombopag (Tabla 4).

Por líneas de tratamiento previas, 26 reciben avatrombopag como segunda línea, un 57,69% de sexo femenino. De estos 26 pacientes, 12 (46,15%) precisaron ajuste de dosis y solo dos requieren la dosis máxima semanal para mantener el recuento plaquetario. La mediana del último recuento plaquetario fue de $138,5 \times 10^9/l$ (RIC: $29-468 \times 10^9/l$), con una mediana de dosis semanal de avatrombopag de 130 mg (RIC: 20-280) (n = 24). Dos pacientes suspendieron el tratamiento (pérdida de respuesta y fallecimiento).

Del total de 53 pacientes, 27 recibieron tres o más líneas de tratamiento previas, de los cuales 19 (70,37%) eran mujeres. De estos 27 pacientes, cinco suspendieron tratamiento (intolerancia, recaída, falta de respuesta, sospecha de fibrosis medular y trombocitosis). Requieren modificación de dosis 20/23 pacientes y 8/23 pacientes mantienen la respuesta con la dosis máxima semanal de avatrombopag. La mediana del recuento plaquetario (n = 23) fue de $104 \times 10^9/l$

Tabla 4. Resultados según la edad (n = 53)

Características	< 65 años	≥ 65 años
N.º total	25 (47,16%)	28 (52,83%)
Pacientes procedentes de otro TPO-RA	14/25 (56%)	13/28 (46,42%)
Pacientes que responden tras agonista previo	11/14 (78,57%)	10/13 (76,92%)
Pacientes que responden a avatrombopag en segunda línea	10/11 (90,9%)	15/15 (100%)
Dosis mediana semanal de avatrombopag	140 mg	140 mg
Pacientes que requieren ajuste de dosis	19/25 (76%)	21/25 (84%)
Pacientes que requieren la dosis máxima semanal (280 mg)	4 (16%)	6/25 (24%)
Mediana del recuento plaquetario en última visita	112 × 10 ⁹ /l	137 × 10 ⁹ /l

(RIC: 16-275 × 10⁹/l), con una dosis semanal mediana de 155 mg (RIC: 60-280). Recibieron previamente eltrombopag 17/27 pacientes, y 13/17 mantenían la respuesta tras el *switch* (cuatro suspendieron por trombocitosis, sospecha de mielofibrosis, recaída y falta de respuesta). El recuento medio de plaquetas (n = 13) fue de 100,3 × 10⁹/l (DE: 62-204 × 10⁹/l), con una dosis semanal media de 193,84 mg (DE: 100-280). Requiritieron aumento de dosis 12/13 pacientes y seis pacientes requieren la dosis máxima de avatrombopag para mantener el recuento de plaquetas (recuento medio: 96,8 × 10⁹/l; DE: 71-108 × 10⁹/l). Procedían de *switch* desde romiplostim 10/17 pacientes, y nueve mantienen la respuesta con una dosis semanal media de 151,11 mg (DE: 60-280); uno suspendió por intolerancia. El recuento plaquetario medio fue de 166 × 10⁹/l (DE: 16-275 × 10⁹/l). Nueve pacientes requirieron ajuste de dosis y dos mantenían la respuesta con la dosis máxima semanal (Tabla 5).

Dos pacientes (7,7%) eran PTI de nuevo diagnóstico (< 3 meses), con una edad media de 81,5 años (rango: 66-97), sexo femenino. El recuento medio de plaquetas previo al inicio del avatrombopag era de 16,5 × 10⁹/l y presentaban comorbilidad, en algún caso asociada a aumento del riesgo hemorrágico (sexo femenino, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*). La dosis inicial de avatrombopag fue de 280 mg a la semana en ambos casos, con ajuste posterior de dosis en uno de

Tabla 5. Resultado según línea de tratamiento (n = 53)

Características	Segunda línea	Tercera línea o posterior
N.º total	26	27
Sexo femenino	57,69%	70,37%
Dosis semanal mediana de avatrombopag	130 mg	155 mg
Pacientes que responden	24/26 (92,3%)	23/27 (85,18%)
Pacientes que requieren ajuste de dosis	12/26 (46,15%)	20/23 (86,95%)
Pacientes que requieren la dosis máxima semanal (280 mg)	2/24 (8,33%)	8/23 (34,78%)
Mediana del recuento plaquetario en última visita	138,5 × 10 ⁹ /l	104 × 10 ⁹ /l

ellos. El tiempo medio para alcanzar la respuesta fue de 7 días (recuento plaquetario medio: 136 × 10⁹/l; rango: 52-220 × 10⁹/l). Tras 6 meses de seguimiento, mantenían un recuento medio de plaquetas de 104 × 10⁹/l (rango: 51-157 × 10⁹/l) con una dosis semanal media de avatrombopag de 170 mg (rango: 60-280). La tolerabilidad fue buena; hubo un caso de dolor de cabeza con la dosis máxima, que cedió al reducir la dosis.

Discusión

El tratamiento de la PTI tiene como objetivo alcanzar un recuento seguro de plaquetas para prevenir o detener el sangrado (> 20-30 × 10⁹/l), por lo menos en los pacientes sintomáticos. Deben considerarse el estilo de vida, la edad, la comorbilidad y las expectativas del paciente, e individualizar los objetivos terapéuticos según cada paciente y la fase de su enfermedad^{4,7,8}. También hay que tener en cuenta aspectos relacionados con la propia patología, evitando fármacos innecesarios y estando atentos a las toxicidades y los efectos secundarios. De primera elección, el tratamiento es la corticoterapia^{4,7,8}, altamente eficaz, pero no exenta de efectos secundarios. Como segunda línea, las recomendaciones del Grupo Español de Trombocitopenia Inmune⁴ sitúan primero a los TPO-RA, entre ellos el avatrombopag, aunque en pacientes con alto riesgo trombótico sugieren la posibilidad de uso del fostamatinib⁷.

La edad puede influir en la eficacia y en las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Es importante prestar una atención a estos enfermos que les permita reintegrarse a su vida cotidiana lo más rápido posible,

con recuentos plaquetarios seguros y con mínima iatrogenia^{7,8}. Aunque los corticosteroides son la terapia de elección, se exploran otras opciones en primera línea, como los TPO-RA⁹, que por su eficacia y seguridad, incluso considerando su ligero mayor riesgo trombótico, podrían ser de elección en segunda línea en pacientes sin respuesta a primera línea, o ser primera línea cuando los corticosteroides estén contraindicados o se prevean efectos secundarios indeseables por su uso. Este empleo en primera línea no está aprobado fuera de ensayos clínicos⁷. En nuestro registro, la edad y el sexo del paciente no parecen influir en la respuesta al avatrombopag.

En un estudio controlado¹⁰, pacientes con PTI crónica (≥ 12 meses) y recuento plaquetario bajo al inicio (media de dos recuentos plaquetarios $< 30 \times 10^9/l$) se asignaron aleatoriamente a recibir un tratamiento de 6 meses con placebo ($n = 17$) o con avatrombopag ($n = 32$). La dosis inicial fue de 20 mg/día, titulándose después a dosis mínimas y máximas de 5 y 40 mg/día según la respuesta ($n = 32$). Tras 26 semanas, los que no participaron en la fase posterior de extensión abierta entraron en una fase de reducción de dosis (4 semanas), con otras 4 semanas de seguimiento. Se permitía el uso simultáneo de otros tratamientos de referencia para la PTI crónica y terapia de rescate. El 47% de los receptores de avatrombopag y el 41% de los de placebo recibían medicación concomitante para la PTI al inicio del estudio, y el 34% y el 29%, respectivamente, estaban esplenectomizados. Con avatrombopag se observaron respuesta rápida y eficacia sostenida: el 65,6% tuvieron un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ el día 8, frente al 0% en el grupo de placebo. Además, presentaron un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ más tiempo sin tratamiento de rescate (mediana: 12,4 vs. 0 semanas en el grupo de placebo). La mediana del recuento de plaquetas después del día de la visita fue mayor en el grupo de avatrombopag ($80,5 \times 10^9/l$ vs. $8 \times 10^9/l$ en el grupo de placebo) a partir del día 8. La eficacia se mantuvo en una fase de ampliación de este ensayo. Tras completar la fase controlada con placebo, los pacientes pudieron continuar el tratamiento con avatrombopag (duración máxima de la exposición en ambas fases: 76 semanas)¹¹. En nuestro registro, la mediana de tiempo hasta alcanzar la respuesta, definida como un recuento de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/l$, fue de 7 días.

En un análisis *post hoc*, durante la fase de extensión, el perfil de eventos adversos fue similar al reportado con otros TPO-RA. La eficacia del avatrombopag se estudió en un ensayo comparándolo con eltrombopag, pero se interrumpió antes de su finalización sin poder

extraer conclusiones¹². Los autores subrayan la rapidez de respuesta al avatrombopag frente a otros agonistas, lo cual es importante cuando se escoge el tratamiento¹⁰. En nuestro registro, en PTI crónica, se observa esa rapidez en alcanzar la respuesta (mediana de 7 días), si bien está condicionado por el pequeño tamaño muestral ($n = 53$) y el corto tiempo de seguimiento (mediana de 165 días), pero en línea con lo referido por otros grupos. El estudio AVAMAD¹³ reporta la experiencia del *switch* a avatrombopag en 10 centros de Madrid, con 66 pacientes, entre julio de 2022 y mayo de 2023. Los pacientes son similares a los de nuestra serie: edad mediana 52 años (RIC: 34-71), el 55% menores de 65 años (vs. 43,39%) y el 53% de sexo femenino (vs. 66%). Al iniciar el avatrombopag, el 73% presentaban PTI crónica y el 83% primaria, con una mediana de recuento plaquetario de $36 \times 10^9/l$. El 88% comenzaron con 20 mg/día y $> 70\%$ precisaron algún ajuste de dosis. En cuanto a líneas previas de tratamiento antes del *switch*, el 40% recibían avatrombopag como segunda línea, el 23% como tercera y el 36% en otra línea. Un paciente recibió avatrombopag en primera línea. El 70% de los pacientes efectuaron el *switch* por pérdida de respuesta al tratamiento previo o refractariedad o dependencia de corticosteroides (el 60% habían recibido corticosteroides previos). La mediana de seguimiento fue de 212 días, con un 86% de respuestas, el 73% completas (plaquetas $> 100 \times 10^9/l$); en nuestro registro, las respuestas fueron del 90,57% y el 81,13%, respectivamente). Hay un mayor número de respuestas completas cuanto menor es el número de líneas de tratamiento previas recibidas (1 vs. 3,5; $p < 0.001$). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 semanas. El fármaco se mostró seguro; el efecto secundario más frecuente (15%) fue dolor de cabeza. Se describió ausencia de respuesta, y suspensión del tratamiento, en 6 de 66 pacientes (en nuestro registro, en 8 de 53 pacientes). La experiencia de *switch* a avatrombopag reportada por Al-Samkari et al.¹⁴ muestra resultados similares en 44 pacientes. La principal razón para el *switch* fue la comodidad (52%), y en el 32% fue por ineficacia del tratamiento previo. El *switch* se mostró eficaz para rescatar pacientes con fallo del agonista previo (93% respuesta plaquetaria [$> 50 \times 10^9/l$] y 86% completa [$> 100 \times 10^9/l$]), con reducción de la necesidad de tratamiento concomitante (el 63% suspendieron los corticosteroides tras el *switch*). En nuestros primeros resultados¹⁵ reportamos que el 37,5% de los pacientes estaban en respuesta previa con otro TPO-RA y tras el *switch* se mantiene, y en algunos casos se reduce la necesidad de tratamiento para mantener igual recuento

de plaquetas; dato pendiente de confirmar. En esta actualización, el 81,13% de los pacientes alcanzan y mantienen un recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9/l$, similar a los datos del AVAMAD (73%), y como en este, la tasa de respuestas es más alta si se recibe en segunda línea de tratamiento, independientemente de la edad y del sexo, e influido por el número de líneas previas de tratamiento. En segunda línea, el porcentaje de respuestas es similar (92,3% vs. 85,18%), pero se requieren dosis menores (20% menos), se efectúan menos ajustes de dosis (50% menos) y menos pacientes requieren la dosis semanal máxima de avatrombopag para mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$.

En primera línea, un grupo americano¹⁶ ha hipotetizado que el avatrombopag es seguro y eficaz, en cualquier fase de la enfermedad. En un estudio de cohortes, observacional, multicéntrico, de adultos con PTI tratados con avatrombopag, se compararon los resultados de 75 pacientes: 23 con PTI recién diagnosticada o persistente y 52 con PTI crónica. Con avatrombopag, el 91% de los pacientes con diagnóstico reciente o PTI persistente, frente al 96% de los pacientes crónicos, alcanzaron respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9/l/ml$), y en el 86%, frente al 81% ($p = 0,78$), era completa ($\geq 100 \times 10^9/l$), con una mediana de recuento de plaquetas similar ($165 \times 10^9/l$ vs. $129 \times 10^9/l$; $p = 0,57$). Se reporta una larga duración de la respuesta, similar en ambos grupos, sin observar hemorragias graves, ETEV ni interrupción del avatrombopag. No hubo otros acontecimientos adversos relacionados con el fármaco. En nuestro caso, dos pacientes recibieron avatrombopag en primera línea y alcanzaron respuesta plaquetaria ($> 50 \times 10^9/l$) de forma rápida (media: 7 días); solo uno logró respuesta completa ($> 100 \times 10^9/l$). En el estudio AVAMAD¹³ se incluyó un paciente que recibió avatrombopag en primera línea, pero no disponemos de datos de seguimiento y nuestra escasa casuística imposibilita extraer conclusiones o hacer comparaciones con lo reportado por Virk et al.¹⁶ anteriormente.

Cuando el paciente puede escoger cualquiera de los tres TPO-RA disponibles, nuestra práctica, en línea con la literatura⁷, es que decida tras presentarle las opciones con sus pros y contras. Una razón para cambiar a avatrombopag es la comodidad o la preferencia del paciente; en el estudio AVAMAD¹³ supone un 8% y en los primeros datos de nuestro registro¹⁵ correspondía a un 37,5% de los cambios, por la administración oral, no presentar interferencias alimentarias y no ser necesario respetar periodos de ayuno.

En relación al riesgo trombótico de los TPO-RA, este también se describe asociado al uso de corticosteroides

e inmunoglobulinas¹⁷. En nuestro registro se reportó un caso de ETEV (un paciente con factores de riesgo) tratado inicialmente con heparina de bajo peso molecular y posteriormente con antivitaminas K, manteniéndose el avatrombopag. Diversas publicaciones indican un aumento del riesgo trombótico en la PTI¹⁸. Se estima un aumento del riesgo de ETEV al menos dos veces mayor, especialmente elevado en el primer año de diagnóstico, y en conjunto comparable al de otras enfermedades autoinmunitarias e independiente del recuento plaquetario². Además, se produce incluso con recuentos de plaquetas $< 30 \times 10^9/l$ y las razones de este aumento del riesgo en la PTI siguen sin estar aclaradas. Hay factores que contribuyen, como un aumento de las micropartículas circulantes procoagulantes, un estado proinflamatorio, la presencia de plaquetas más inmaduras y apoptóticas, la alta prevalencia de factores clínicos predisponentes de trombosis, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos o el incremento de trampas extracelulares de neutrófilos^{19,20}. También se describen, como factores de riesgo adicionales⁸, entre otros, los efectos secundarios de tratamientos como los TPO-RA, que parecen aumentar el riesgo de episodios vasculares, aunque menos que cuando se administran en indicaciones distintas de la PTI²¹ y generalmente en pacientes que, como los nuestros, son susceptibles a estos trastornos por su edad (> 60 años) o por presentar hipertensión arterial, diabetes *mellitus* o sobrepeso⁸. En cuanto al riesgo de ETEV, los TPO-RA parecen incrementarlo de dos a tres veces, sin diferencias entre ellos, y el riesgo es superior durante el primer año tras iniciar la terapia³. Comparados directamente con placebo, ningún agonista aumentó la tasa de ETEV²¹, y se ha reconocido que el riesgo aumenta también en pacientes con PTI no tratados con agonistas. Hay autores²² y guías⁷ que recomiendan como primera elección en segunda línea, en pacientes con alto riesgo trombótico, el fostamatinib; en nuestra opinión, esto es discutible porque, analizados los factores de riesgo trombótico reportados por el RIETE²³, se observa que son los mismos que en la PTI y se les suma la propia PTI²⁴. En un consenso español sobre tratamiento de la PTI, los panelistas mostraron su desacuerdo con esta opción²⁵. Una estrategia posible sería la propuesta por Ghanima et al.²⁶ de valorar el uso de anticoagulación o antiagregación cuando el recuento de plaquetas sea $\geq 50 \times 10^9/l$.

En nuestra serie se comunicó una fibrosis medular, con suspensión del tratamiento y recuperación posterior. La fibrosis medular se reporta con otros TPO-RA con frecuencia baja ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y hasta la

fecha siempre ha sido reversible con la suspensión del agonista. Hay autores²⁷ que recomiendan evitar iniciar el tratamiento con agonistas si el paciente desarrolla depósitos de reticulina en la médula ósea (Consenso Europeo MF-2 a MF-3), y debe evitarse el uso de cualquier TPO-RA hasta que se resuelvan dichos depósitos y los síntomas clínicos asociados.

La posibilidad de discontinuar el avatrombopag en nuestro caso no ha sido posible, a diferencia de lo reportado con otros agonistas. *A priori*, al igual que con otros agonistas²⁸, es probable que el avatrombopag pueda tener un efecto inmunomodulador asociado a una reducción de las funciones efectoras de los linfocitos T colaboradores. Se sabe que otros agonistas se asocian a una activación continua de la vía de señalización JAK/STAT que podría ser una causa de respuesta prolongada; activación que también se observaría con el avatrombopag²⁹. Por ello, tras alcanzar unos recuentos plaquetarios hemostáticos, algunos pacientes podrían mostrar una respuesta mantenida tras suspender el avatrombopag. En nuestro registro, 7/53 pacientes mantienen un recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/l$ con una dosis semanal ≤ 60 mg (media: 42,85 mg), encontrándose en proceso de disminución hasta la suspensión.

Conclusiones

El avatrombopag se ha mostrado efectivo y seguro en nuestros pacientes con PTI crónica y PTI de nuevo diagnóstico. Destacamos:

- Eficacia y rapidez de respuesta.
- Comodidad de la administración oral, evitando las desventajas de la administración subcutánea y la necesidad (en muchos casos) de acudir al hospital para administrar el tratamiento.
- Ausencia de restricciones alimentarias, especialmente en pacientes añosos, con frecuentes restricciones dietéticas, ya que la comida o la presencia de cationes divalentes no afectan la absorción y se evita la necesidad de ayuno, lo que se traduce en mayor independencia para los pacientes.
- No necesidad de monitorizar la función hepática.

Todos estos aspectos hacen muy atractivo al avatrombopag. La tolerabilidad al fármaco es muy buena, con efectos adversos en general leves y fácilmente manejables, con baja incidencia de ETEV; en nuestro registro solo un caso y ninguno en el estudio AVAMAD, cifras que no parecen justificar medidas especiales en estos pacientes. Probablemente habrá que insistir en el control de los factores de riesgo cardiovascular para

minimizar este riesgo, e incluso valorar la antiagregación o la anticoagulación profiláctica porque la relación beneficio-riesgo derivada del uso del avatrombopag es muy alta. Cabe señalar que es el único TPO-RA con indicación en la PTI y en la enfermedad hepática crónica. El éxito del avatrombopag en esta indicación en enfermedad hepática crónica es muy dependiente de una adecuada programación quirúrgica y de una buena coordinación entre servicios, pero puede comportar una ventaja importante frente a las transfusiones de plaquetas, en términos de seguridad transfusional, coste económico y gestión de un recurso muy dependiente de una población de donantes fluctuante.

El aspecto económico también es interesante. Aunque de modo muy variable según el hospital, el cambio a avatrombopag permite un ahorro en el coste del tratamiento en algunos pacientes y centros, porque para mantener un recuento de plaquetas seguro a menudo se requieren menos dosis que las que proporcionalmente se requerirían de otros agonistas. En la línea de Virk et al.¹⁶, el potencial uso de TPO-RA, en este caso avatrombopag, como primera línea de tratamiento es muy promisorio. Sin embargo, hay lagunas al respecto, como por ejemplo si seremos capaces de inducir remisiones en PTI de nuevo diagnóstico de forma similar a lo observado con corticosteroides, y otras cuestiones, pero nuestra experiencia nos anima a pensar que sí. Deberían realizarse ensayos clínicos controlados para, en el futuro, establecer una indicación de los TPO-RA como tratamiento de primera línea en PTI de nuevo diagnóstico. Nuestro tamaño muestral no permite extraer conclusiones definitivas, pero parece que el avatrombopag es la opción óptima como tratamiento de segunda línea para la PTI en adultos, en concordancia con lo expresado por otros autores^{30,31}, y puede lograr la mayor eficacia por presentar el equilibrio más favorable de beneficios y aceptabilidad³¹.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. AEMPS. Ficha técnica de avatrombopag. (Consultado el 6-4-2024.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191373/FT_1191373.html.
2. Terrell DR, Terrell R, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010;85:174-80.
3. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2009;145:235-44.
4. Pascual Izquierdo C, Canaro Hirnyk M, Sánchez González B, Mingot Castellano ME, coordinadoras. Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2023. Disponible en: <file:///C:/Users/ccomp/Downloads/GUIA-GEPTI-2023.pdf>.
5. López MR, López-Ansoar E, Iglesias-Varela R, Domínguez-Muñiz O, Albo-López C. Avatrombopag and CLD: about a patient with severe haemophilia A. *Sangre.* 2023;42:99-102.
6. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. Guía SETS sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5.ª ed. Barcelona: SETS; 2015. Disponible en: https://www.sets.es/images/site/guias/GuiaTransfusión_5ª_EDICION_2015.pdf.
7. Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, Álvarez-Román MT, Báñez-García A, Bernardo-Gutiérrez A, et al. Recommendations for the clinical approach to immune thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med.* 2023;12:6422.
8. Lambert C, Maitland H, Ghanima W. Risk-based and individualised management of bleeding and thrombotic events in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Eur J Haematol.* 2024;112:504-15.
9. Gómez-Almaguer D, Rojas-Guerrero EA, Gómez-De León A, Colunga-Pedraza PR, Jaime-Pérez JC. Alternatives for managing patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: a narrative review. *Expert Rev Hematol.* 2022;15:493-501.
10. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018;183:479-90.
11. Al-Samkari H, Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets.* 2022;33:257-264.
12. Tarantino MD, Vredenburg M, Tian W, Jamieson B, Patel KB. Efficacy analyses from the immune thrombocytopenia (ITP) clinical development program for avatrombopag: comparisons with placebo and eltrombopag [abstract]. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):23-4.
13. Llácer Ferrandis MJ, Monsalvo Saornil S, De Laiglesia A, Martínez Vázquez C, Menor Gómez M, Chica Gullón E. Avatrombopag in immune thrombocytopenia (ITP). Real-life experience of its use in hospitals within the Community of Madrid, Spain (AVAMAD study). *Blood.* 2023;142(Suppl 1):3961.
14. Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyla M, et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol.* 2022;197:359-66.
15. Calviño-Suárez M, López Ansoar E, Lorenzo Vizcaya A, Guzmán Fernández MR, Dorado López A, Salido Toimil F, et al. Galician experience with avatrombopag: Galician Thrombosis and Hemostasis Group. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):5446.
16. Virk ZM, Leaf R, Kuter D, Goodarzi K, Connell N, Connors JM, et al. Avatrombopag for adults with early versus chronic immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2024;99:155-62.
17. Takagi S, Suzuki I, Watanabe S. Risk of thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia. *J Hematol Thromb Dis.* 2015;3:185.
18. Palandri F, Rossi E, Bartoletti D, Ferretti A, Ruggeri M, Lucchini E, et al. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2021;138:571-83.
19. Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, Álvarez Román MT, Martín Salcés M, Rivas Pollmar MI, et al. Platelet apoptosis and PAI-1 are involved in the pro-coagulant state of immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietin receptor agonists. *Thromb Haemost.* 2019;119:645-59.
20. Lozano ML, Garabet L, Fernández-Pérez MP, De Los Reyes-García AM, Díaz-Lozano P, García-Barbera N, et al. Platelet activation and neutrophil extracellular trap (NET) formation in immune thrombocytopenia: is there an association? *Platelets.* 2020;31:906-12.
21. Swan D, Newland A, Rodeghiero F, Thachil J. Thrombosis in immune thrombocytopenia — current status and future perspectives. *Br J Haematol.* 2021;194:822-34.
22. Provan D, Thachil J, Álvarez Román MT. Addressing thrombosis concerns in immune thrombocytopenia: the role of fostamatinib in immune thrombocytopenia management. *Expert Rev Hematol.* 2024;17:55-66.
23. García Ortega A, Jiménez D, Pedro-Tudela A, Pérez-Ductor C, Fernández-Capitán C, Falgá C, et al. Age-related differences in the presentation, management, and clinical outcomes of 100,000 patients with venous thromboembolism in the RIETE Registry. *Arch Bronconeumol.* 2024;60:143-52.
24. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Haematol.* 2016;91:39-45.
25. González López TJ, Jarque Ramos I, coordinadores. Resultados del Consenso Delphi. Recomendaciones PTI. Evaluación de la práctica clínica habitual en España ante la llegada de nuevos fármacos para el tratamiento de la PTI. Disponible en: <file:///C:/Users/ccomp/Downloads/Slide-Kit-Resultados-Consenso-Delphi-PTI.pdf>.
26. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica.* 2019;104:1112-23.
27. González-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:2040620719837906.
28. Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood.* 2010;116:4639-45.
29. Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. *Semin Hematol.* 2010;47:243-8.
30. Liu Y, Zhang HX, Su J, Geng QC, Lin X, Feng CX. Efficacy and incidence of treatment related adverse events of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled study. *Acta Haematol.* 2023;146:173-84.
31. Deng J, Hu H, Huang F, Huang C, Huang Q, Wang L, et al. Comparative efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in adults with thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:704093.

Utilidad de pares de APTT sensible e insensible a fosfolípidos junto al dRVVT en el diagnóstico de anticoagulante lúpico

Utility of phospholipid-sensitive and insensitive APTT pairs together with dRVVT in the diagnosis of lupus anticoagulant

Ricardo Forastiero^{1*}, Ayelén Bertoncin², Florencia Bossio³, José Ceresetto³, Germán Stemmelin³, Leonardo Bello¹, Maibi Apacliá¹ y Cristina Duboscq³

¹Sector Hematología, Hemostasia y Manlab; ²Laboratorio Central; ³Servicio de Hematología y Trasplante de médula ósea. Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción y objetivo: El diagnóstico de laboratorio del síndrome antifosfolípido (SAF) requiere la determinación de la actividad de anticoagulante lúpico (AL) por ensayos de coagulación y de anticuerpos antifosfolípidos por ensayos en fase sólida. A pesar de los años transcurridos el diagnóstico del AL siempre resulta complejo y requiere métodos de coagulación bien establecidos, puntos de corte adecuadamente obtenidos y criterio profesional para la interpretación de los resultados.

Método: Dos tipos de ensayos específicos para AL basados en principios diferentes: dRVVT (tiempo de veneno de víbora Russell diluido) y APTT sensible son los recomendados para la detección del AL. Se complementa con ensayos de mezcla con plasma normal y con ensayos confirmatorios. Una de las interpretaciones se basa en el cálculo de la razón del ensayo de detección/ensayo de confirmación. Intentando semejarse al ensayo dRVVT detección/confirmatorio se han propuesto recientemente diversas combinaciones usando APTT con baja o alta sensibilidad a los fosfolípidos. En dos centros (uno con coagulómetro óptico y el otro con detección mecánica) utilizamos PTT-LA como APTT sensible y como APTT insensible al Pathromtin-SL y CK-Prest. **Resultados:** Basados en puntos de corte establecidos localmente, en el centro A se hallaron 50 pacientes positivos para AL de 173 evaluados. En el centro B hubo 36 positivos de 130 pacientes. En ambos centros la combinación de APTT apareados (sensible/insensible) PTT-LA/Pathromtin o PTT-LA/CK-Prest demostraron alta sensibilidad para detectar AL. **Conclusiones:** Esta estrategia resultó ser útil y económica para el diagnóstico de AL de acuerdo con las normas internacionales vigentes.

Palabras clave: Anticoagulante lúpico. APTT. Síndrome antifosfolípido.

Abstract

Introduction and objective: Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS) requires the determination of lupus anticoagulant (LA) activity by coagulation assays and antiphospholipid antibodies by solid-phase assays. Despite the years that have passed, the diagnosis of LA is still complex and requires well-established coagulation methods, properly obtained cut-off points and professional judgment for the interpretation of the results. **Method:** Two types of specific assays for LA based on different principles: dRVVT (dilute Russell's viper venom time) and sensitive APTT are recommended for the detection of LA. This is complemented by mixing assays with normal plasma and confirmatory assays. One of the interpretations is based on the calculation of the detection assay/confirmatory assay ratio. In an attempt to resemble the dRVVT detection/

*Correspondencia:

Ricardo Forastiero
E-mail: ricardoforastiero@gmail.com

Fecha de recepción: 30-09-2024
Fecha de aceptación: 07-10-2024
DOI: 10.24875/RHT.M24000022

Disponible en línea: 23-10-2024
Hemost Trombos. 2024;1(1):13-18
www.revistahemostasiaytrombosis.com

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

confirmatory assay, various combinations have recently been proposed using APTT with low or high sensitivity to phospholipids. In two centres (one with optical coagulometer and another with mechanical detection) we used PTT-LA as sensitive APTT and Pathromtin-SL and CK-Prest as insensitive APTTs. **Results:** Based on locally established cut-off points, in centre A 50 patients were positive for AL out of 173 evaluated. In centre B there were 36 positives out of 130 patients. In both centres the combination of paired APTTs (sensitive/insensitive) PTT-LA/Pathromtin or PTT-LA/CK-Prest demonstrated high sensitivity to detect AL. **Conclusions:** This strategy proved to be useful and economical for the diagnosis of AL according to current international standards.

Keywords: Lupus anticoagulant. APTT. Antiphospholipid syndrome.

Introducción

El diagnóstico de laboratorio del síndrome antifosfolípido (SAF) requiere la determinación de la actividad de anticoagulante lúpico (AL) por ensayos de coagulación y de anticuerpos anticardiolipina y anti- β_2 -glucoproteína I por ensayos en fase sólida¹. La detección de AL está basada en ensayos coagulantes dependientes de fosfolípidos (FL). A pesar de los años transcurridos, el diagnóstico siempre resulta complejo y requiere de métodos de coagulación bien establecidos, puntos de corte adecuadamente obtenidos y de criterio profesional para la interpretación de los resultados. Entre otras complicaciones está la evaluación en pacientes con terapia anticoagulante con heparina, anti-vitamina K y los anticoagulantes orales directos (DOAC) anti-factor Xa y antitrombina.

Las últimas guías publicadas en el año 2020 por el Comité Científico de Estandarización (SSC) de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH)² contienen una serie de recomendaciones que deben seguir los laboratorios que realicen la búsqueda de AL. Respecto a los ensayos que realizar, se incluye un perfil de ensayos para realizar de forma sistemática (tiempo de protrombina, APTT estándar y tiempo de trombina) para conocer el estado basal del paciente. Además, dos tipos de ensayos específicos para AL basados en principios diferentes: dRVVT (tiempo de veneno de víbora Russell diluido) y APTT sensible, es decir con baja concentración de FL. El APTT preferentemente debe contener sílice como activador, ya que, si bien el ácido eláxico muestra una cierta sensibilidad, es menor que la del sílice. Se considera que el ensayo de detección está prolongado (uno o ambos) cuando el valor obtenido supera el punto de corte establecido localmente en cada laboratorio evaluando plasmas normales. Las guías aconsejan informar la razón valor de paciente/valor del normal. Si el ensayo de detección está prolongado se realizan con ensayos de mezcla con plasma normal y con ensayos confirmatorios para la prueba que esté alterado². Una de las interpretaciones

se basa en el cálculo (normalizado o no) de la razón del ensayo de detección/ensayo de confirmación. Este se considera positivo si esa razón es mayor al percentil 99 de la distribución normal.

Los puntos de corte se deben establecer realizando en varios días plasmas normales y la recomendación es usar 100-120 plasmas de individuos aparentemente normales³. Los rangos de referencia de normalidad de cada ensayo se deben establecer entre el percentil 2,5 y el 97,5. En cambio, para calcular el punto de corte se sugiere el percentil 99 (P99) de la distribución, así un ensayo es positivo cuando es mayor al punto de corte establecido localmente. Esto se aplica tanto a los ensayos individuales como a las razones utilizadas (p. ej., *screen/confirm*, mezcla paciente+normal/normal, etc.). Es importante excluir los *outliers* (valores en los extremos de la distribución normal) antes de establecer los puntos de corte normal². Para ello se sugiere usar el método de Reed, que básicamente se refiere a la exclusión del resultado más prolongado (en el caso de ensayos de AL).

Las guías del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) H 60 realizan el ensayo de mezcla y el confirmatorio simultáneamente, y en ausencia de otra coagulopatía, si el ensayo confirmatorio está por encima del punto de corte, considera el AL positivo aunque la muestra corrija con *pool* normal⁴. En esta guía el punto de corte de los ensayos se establece con el percentil 97,5 (P97.5th).

Los métodos recomendados para la detección o *screening* quedaron restringidos a dos tipos: dRVVT y APTT con baja concentración de FL (Tabla 1). Con esta combinación existe un alto porcentaje de posibilidad de detectar el AL si está presente. Otro ensayo comercial de amplio uso en el mundo es el *silica clotting time* (SCT), que es básicamente un APTT que utiliza sílice como activador. Un ensayo recientemente validado para el estudio del AL está basado en dos venenos de víbora que activan directamente protrombina⁵: el tiempo de Taipan con sensibilidad a FL, que no es afectado en pacientes con anti-vitamina K o DOAC anti-FXa, y el

tiempo de Ecarin, que es insensible a la presencia de FL y sería la prueba confirmatoria (Tabla 1).

En ciertas regiones del mundo donde el SCT no está aprobado para su uso en el laboratorio por las agencias regulatorias se han propuesto recientemente diversas combinaciones usando APTT con baja y alta sensibilidad a los FL⁶⁻⁹. Hay amplia difusión en los últimos años de la utilización de APTT apareados (sensible/insensible) y su uso es cada vez mayor en el diagnóstico del AL por su bajo costo.

Método

Población

Pacientes consecutivos que ingresaban a los servicios para evaluación de AL y que firmaron consentimiento informado. En algunos casos dentro del contexto de estudios de trombofilia por historia de trombosis venosa y/o arterial (centro A n = 65, centro B n = 71), en otros casos por presencia de enfermedades autoinmunes (centro A n = 49, centro B n = 20), historia de morbilidad obstétrica (centro A n = 41, centro B n = 20) o simplemente por tener antecedentes de ensayos de APTT prolongados en pruebas de rutina (centro A n = 18, centro B n = 19).

Pacientes diagnosticados con hemofilia adquirida y pacientes diagnosticados con deficiencia de factores:

- Centro A: se utilizaron 100 plasmas normales (donantes de sangre) de diferentes días para establecer el rango de referencia de cada reactivo de APTT utilizado y se estableció el punto de corte en el percentil 99 para las razones APTT sensible/APTT insensible. Los reactivos de APTT testeados fueron PTT-LA (Diagnostica Stago) como APTT sensible y como APTT insensibles Pathromtin-SL (Siemens) y CK-Prest (Diagnostica Stago). El activador del PTT-LA es *silica*, para Pathromtin es dióxido de silicio y para CK-Prest es caolín. Además, se estableció el punto de corte (P99) para el dRVVT *screen* (LA1, Siemens), el dRVVT *confirm* (LA2, Siemens) y la razón dRVVT *screen/confirm*.

Se evaluaron simultáneamente (APTT y dRVVT) en 173 pacientes derivados para estudios de AL en los cuales para el diagnóstico inicial se usaron el ensayo de dRVVT *screen* y *confirm* y el PTT-LA. Todos los ensayos se realizaron en un coagulómetro automatizado BCS-XP (Siemens) con método de detección óptica.

- Centro B: se utilizaron 120 plasmas normales para establecer el rango de referencia de cada reactivo de APTT utilizado y se evaluó el punto de corte en

Tabla 1. Ensayos y combinaciones utilizados en el diagnóstico de anticoagulante lúpico

	Test sensible a LA	Test insensible a LA
dRVVT (apareados)	dRVVT screen (Werfen-Stago-Siemens-TCoag)	dRVVT confirm
APTT (apareados)	SCT screen (Werfen)	SCT confirm
	PTT-LA (Stago)	Staclot LA (kit)
	PTT-LA (Stago)	CK-Prest
	PTT-LA (Stago)	Pathromtin-SL (Siemens)
	Cephen LS (Hyphen)	Cephen
	Actin FSL (Siemens)	Actin FS (Siemens)
T/E	Taipan test	Ecarin test

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russell diluido; LA: anticoagulante lúpico; PTT-LA: marca comercial para APTT; SCT: silica clotting time; T/E: Taipán/Ecarin.

el percentil 97,5 y en el P99 para las razones APTT sensible/APTT insensible. Los reactivos de APTT ensayados fueron PTT-LA como APTT sensible y como APTT insensibles Pathromtin-SL y CK-Prest.

Se estudiaron 130 pacientes derivados para evaluación de AL en los cuales para el diagnóstico inicial se usaron el ensayo de dRVVT *screen* y *confirm* (Diagnostica Stago) y el SCT *screen* y *confirm* (Werfen). En todos aquellos en los cuales el SCT era positivo (n = 36) se ensayaron el mismo día o dentro de las 4 horas de extraída la muestra los tres ensayos de APTT ya mencionados. Todos los ensayos de coagulación se realizaron en un coagulómetro automatizado STA-Compact Max 3 (Diagnostica Stago) con método de detección mecánica.

Ninguno de los pacientes estudiados en ambos centros estaban bajo tratamiento con anti-vitamina K o DOAC o heparina.

En ambos centros se evaluaron además los resultados de las distintas razones de APTT en muestras de pacientes con hemofilia adquirida y en plasmas preparados *in vitro* deficitarios en factores VIII, IX y XI.

Determinación de actividad de factores por método coagulable en una etapa realizado en tres diluciones con plasmas inmunodeficientes Stago.

Preparación de muestras deficientes en factores: se prepararon mezclando distintos volúmenes de plasma deficitarios en un factor y *pool* de plasma norma. La actividad de cada factor se determinó por el método coagulable ya mencionado.

Estadística

Los percentiles de la distribución normal se obtuvieron por métodos tradicionales estadísticos y el grado de concordancia entre ensayos mediante el coeficiente kappa.

Resultados

Centro A

El punto de corte (P99) normal para la razón PTT-LA/CK-Prest fue de 1,30 y para la razón PTT-LA/Pathromtin fue de 1,31. En el caso de la razón dRVVT *screen/confirm* se estableció en 1,35 en el equipo BCS-XP.

De los 173 pacientes estudiados hallamos 50 que eran AL positivo (28,9%). Hubo 21 casos (42%) (con ambas razones [dRVVT y APTT]) positivas, 16 (32%) con solo positiva la razón dRVVT y 13 (26%) con solo positiva la razón APTT PTT-LA/Pathromtin (Tabla 2). Usando la combinación PTT-LA/CK-Prest los resultados fueron muy similares: 22 casos (44%) positivos con los dos ensayos, 17 (34%) solo positivo con dRVVT y 11 (22%) con solo positiva la razón PTT-LA/CK-Prest.

El grado de concordancia entre el método establecido (dRVVT y PTT-LA) y la razón APTT sensible/insensible mediante los coeficientes de correlación kappa fue: PTT-LA/Pathromtin 0,74 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,96-0,49) y PTT-LA/CK-Prest 0,71 (IC95%: 0,93-0,46).

En total la razón dRVVT *screen/confirm* fue positiva en un 74-78% y la razón PTT-LA/Pathromtin en el 68% y la razón PTT-LA/CK-Prest en el 66% de los pacientes positivos para AL. El rango en las muestras AL positivas de la razón PTT-LA/Pathromtin fue de 1,47-4,05 y para PTT-LA/CK-Prest fue de 1,41-3,14. El rango en las muestras AL positivas de la razón dRVVT *screen/confirm* fue de 1,41-2,89.

Centro B

El punto de corte (P97,5 y P99) normal para la razón PTT-LA/Pathromtin fue de 1,39 y 1,59 respectivamente. Para la razón PTT-LA/CK-Prest fue de 1,50 y 1,62. En el caso de la razón dRVVT *screen/confirm* se estableció en 1,20 (P97,5) en el Compact Max.

Por ambas pruebas fueron negativos 69 pacientes; 61 pacientes fueron positivos para AL: 27 por ambas pruebas SCT y dRVVT, 25 solo positivos por dRVVT y nueve solo positivos por el SCT

El grado de concordancia entre el método establecido (SCT) y la razón APTT sensible/insensible medido por los coeficientes de correlación kappa fue:

Tabla 2. Distribución de resultados en los dos centros evaluados. Se indican los números de pacientes con resultados positivos y negativos en la razón dRVVT y/o la razón APTT. En el centro A con PTT-LA/Pathromtin y en centro B con las dos combinaciones de PTT-LA y P97,5

Centro A	Razón dRVVT (+)	Razón dRVVT (-)	
Razón APTT (+)	21	13	34
Razón APTT (-)	16	123	139
Total	37	136	173
Centro B	Razón dRVVT (+)	Razón dRVVT (-)	
Razón APTT (+)	27	8	35
Razón APTT (-)	25	70	95
Total	52	78	130

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russell diluido.

PTT-LA/Pathromtin 0,60 (IC95%: 0,81-0,38) y PTT-LA/CK-Prest 0,63 (IC95%: 0,85-0,42) cuando se usa el P99 y PTT-LA/Pathromtin 0,77 (IC95%: 1,00-0,54) y PTT-LA/CK-Prest 0,75 (IC95%: 0,98-0,57) cuando se usa el P97,5.

Usando la combinación dRVVT y razones de APTT (incluyendo las dos combinaciones ensayadas) con el P97,5 (por tener mejores valores kappa) hubo 27 casos (75%) (con ambas razones [dRVVT y APTT]) positivas y 8 (22%) con solo positiva la razón APTT (Tabla 2).

El rango en las muestras AL positivas de la razón PTT-LA/Pathromtin fue de 1,42-2,92, y para PTT-LA/CK-Prest de 1,52-2,43. El rango en las muestras AL positivas de la razón dRVVT *screen/confirm* fue de 1,24-2,63.

En ambos centros las muestras de pacientes con hemofilia adquirida y de deficiencias congénitas de factores o muestras con deficiencias de factores preparados *in vitro* las razones APTT sensible/insensible fueron negativas con cualquier combinación de reactivos de APTT y en los dos centros (Tablas 3 y 4).

Discusión

Un tema crucial en el diagnóstico del laboratorio para AL es la utilización de puntos de corte establecidos en forma local con un número no menor a 100 plasmas normales. Puede ser definido en el P97,5 o P99 según sugerencias en las guías internacionales (CLSI o ISTH)^{2,4}. En este estudio, los puntos de corte obtenidos en ambos centros fueron significativamente diferentes a pesar de utilizar las mismas combinaciones de reactivo

Tabla 3. Resultados de las razones APTT sensible/insensible en pacientes con inhibidores o deficiencias congénitas (centro A)

	PTT-LA/ Pathromtin	PTT-LA/ CK-Prest
Inhibidor anti-FVIII 1	1,11	1,08
Inhibidor anti-FVIII 2	0,96	1,02
Inhibidor anti-FVIII 3	1,20	1,19
Inhibidor anti-FIX	0,96	1,05
FVIII 21%	1,03	1,08
FVIII 5%	1,10	1,15
FIX 29%	1,09	1,11
FIX 10%	1,12	1,16
FXI 11%	0,99	0,98
FXI 1%	1,10	1,12
FXII 25%	0,97	1,02
FXII 1%	1,09	1,05

Tabla 4. Resultados de las razones APTT sensible/insensible en pacientes con deficiencias adquiridas o deficiencias preparadas *in vitro* (centro B)

	PTT-LA/ Pathromtin	PTT-LA/ CK-Prest
HA adquirida 1	0,95	1,11
HA adquirida 2	0,78	1,17
HA adquirida 3	0,94	1,14
HA adquirida 4	0,87	1,16
FVIII 42%	0,99	0,99
FVIII 24%	0,96	0,96
FVIII 13%	0,96	0,96
FIX 37%	1,04	1,03
FIX 19%	1,14	1,11
FIX 7%	1,18	1,15
FXI 42%	1	0,98
FXI 24%	0,93	0,96
FXI 15%	0,95	1,02
FXII 40%	0,78	0,86
FXII 20%	0,83	0,91
FXII 10%	0,81	0,99

HA: hemofilia.

(PTT-LA/Pathromtin: centro A 1,31 vs. centro B 1,59; PTT-LA/CK-Prest centro A 1,30 vs. centro B 1,62). Los puntos de corte no pueden intercambiarse entre distintos laboratorios ni entre distintos coagulómetros aun dentro del mismo laboratorio porque en particular el sistema de detección del coagulómetro (óptico o mecánico) tiene mucha influencia en la definición de estos.

Una de las primeras publicaciones que recomienda un ensayo simple de detección y confirmación se basa en la publicación de 1997⁶. Ellos usaron un reactivo con cefalina de conejo y activador caolín como APTT sensible al AL y Actin FS que contiene FL de origen vegetal como APTT insensible al AL. La razón entre el APTT sensible y el insensible demostró ser útil para detectar el AL, dando normal en pacientes con heparina y otras alteraciones hemostáticas que prolongan el APTT. En 23 pacientes con AL, 22 dieron razones APTT sensible/APTT insensible positivas (media 2,08). En general observaron que con el APTT insensible se obtenían resultados que eran la mitad en segundos que los obtenidos con el APTT sensible. En pacientes con deficiencias de factores o inhibidores anti-FVIII las razones eran cercanas a 1,0 porque las prolongaciones eran proporcionales con ambos reactivos.

En otro trabajo se compararon los reactivos de APTT Cephén LS y Cephén⁷. La razón Cephén LS/Cephén mostró datos positivos en 33 de 105 muestras previamente clasificadas como AL positivas y 31 de ellos dieron también positivos en la razón usando dRVVT (detección y confirmación). Sin embargo, esta combinación de reactivos dio menor sensibilidad que la obtenida previamente con la razón dRVVT y PTT-LA como APTT sensible.

En 2016 se publicó un estudio realizado por cuatro años en un centro pediátrico donde detectaron 161 pacientes con APTT prolongado y confirmado en una segunda muestra⁸. En la rutina utilizaron Platelin LS por su versatilidad para detectar deficiencias de factores y también la presencia de AL. Como APTT confirmatorio usaron un reactivo insensible al AL como el Actin FS. La presencia de AL se demostró en 64/88 (73%). Platelin LS (con sílice) fue prolongado en ese grupo de pacientes y solo cuatro pacientes tuvieron prolongación de los 64 con Actin FS. El punto de corte establecido fue de 1,29 y la razón Platelin LS/Actin FS tuvo una significación estadística con AL ($p < 0,05$). Usando este par de APTT la sensibilidad para detectar AL aumentó al 82-86%.

En Suiza realizaron un estudio para verificar si la utilización de una razón APTT sensible/APTT insensible a AL podría resultar una herramienta útil en el estudio del

AL⁹. Incluyeron muestras de pacientes con deficiencias de factores, inhibidores anti-FVIII o anti-FIX, y bajo terapia con heparina o anti-vitamina K. El grupo principal fue evaluar al AL en 1.553 pacientes durante tres años. Utilizaron Pathromtin-SL y PTT-LA, razón PTT-LA/Pathromtin-SL y además los ensayos de dRVVT. La sensibilidad al AL del Pathromtin-SL fue del 59%, del PTT-LA fue del 82,1% y de la razón PTT-LA/Pathromtin-SL fue del 92,3%.

Pathromtin-SL contiene sílice como activador y FL de origen vegetal. El PTT-LA contiene sílice y cefalina. Del grupo en estudio se demostró presencia de AL en 78 de 1.553 pacientes (5%). El punto de corte de la razón PTT-LA/Pathromtin-SL fue establecido en 1,40. Demostraron que calculando la razón entre el tiempo de coagulación obtenidos con el APTT sensible (PTT-LA) y el menos sensible (Pathromtin) mejoraba el desempeño del PTT-LA y representaba una estrategia simple, más económica y sensible basada en el ensayo de APTT.

La elección de CK-Prest surgió como idea sabiendo que es un reactivo con caolín y alta concentración de fosfatidiletanolamina. De ahí que el centro A decidió usar ese reactivo de APTT como confirmatorio del PTT-LA, que era nuestro reactivo sensible al AL. El reactivo de CK-Prest tiene la desventaja de que necesita agitación constante y en nuestros equipos automatizados Siemens no se logra con eficiencia y se debía hacer agitación manual del reactivo cada vez que se usaba.

En ambos centros la combinación PTT-LA/Pathromtin dio resultados muy significativos para detectar AL y es la combinación utilizada ahora en nuestra rutina. Resultados que coinciden con lo obtenido en otro estudio⁹.

Conclusiones

El estudio y la interpretación del AL tiene aún hoy en día ciertas dificultades basadas en la diversidad de reactivos comerciales con diferente sensibilidad al AL, la no utilización por parte de un grupo importante de laboratorios de las recomendaciones o guías de la ISTH/CLSI, no utilizar o validar los puntos de corte en forma local, etc. Todo eso dificulta la correcta interpretación de la presencia o ausencia del AL en las muestras en estudio. Muchos laboratorios solo realizan la prueba del dRVVT y por eso la incorporación de las APTT apareados (sensible/insensible) es muy útil porque completa lo recomendado en las guías internacionales y tiene un costo más económico dentro del panel de estudio del AL.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti-phospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
2. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2828-39.
3. Favaloro EJ, Pasalic L. Lupus anticoagulant testing during anticoagulation, including direct oral anticoagulants. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6:e12676.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. H60-A. Laboratory testing for the lupus anticoagulant; approved guideline [Internet]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. Disponible en: https://clsi.org/media/3402/h60ae_sample.pdf
5. Moore GW, Jones PO, Platton S, Hussain N, White D, Thomas W, et al. International multicenter, multiplatform study to validate Taiapan snake venom time as a lupus anticoagulant screening test with ecarin time as the confirmatory test: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2021;19:3177-92.
6. Brancaccio V, Ames PR, Glynn J, Iannaccone L, Mackie I. A rapid screen for lupus anticoagulant with good discrimination from oral anticoagulants, congenital factor deficiency and heparin, is provided by comparing a sensitive and an insensitive APTT reagent. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997;8:155-60.
7. Kumano O, Amiral J, Dunois C, Peyrafitte M, Moore GW. Paired APTTs of low and high lupus anticoagulant sensitivity permit distinction from other abnormalities and achieve good lupus anticoagulant detection rates in conjunction with dRVVT. *Int J Lab Hematol.* 2019;41:60-8.
8. Li R, Swaelens C, Vanderმიქსbrugge B, Cantinieaux B. Applying a direct aPTT ratio (PlatelinLS/ActinFS) permits to identify rapidly and reliably a -related factor deficiency or a lupus anticoagulant sequential to an isolated prolongation of aPTT in paediatric pre-operative screening. *Eur J Haematol.* 2016;96:578-85.
9. Luginbühl R, Barizzi G, Sulzer I, Lammle B, Alberio L. Screening for lupus anticoagulant: improving the performance of the lupus-sensitive PTT-LA. *Int J Lab Hematol.* 2011;33:168-75.

Profilaxis en formas no graves de hemofilia: experiencia del grupo de trabajo HemoNorte

Prophylaxis in non-severe forms of hemophilia: experience of the HemoNorte working group

Raquel Iglesias-Varela¹, Mariví Aznar-Moreno², Nuria Fernández-Mosteirin³, Alberto Caro-Gómez⁴, Olga Castro-González⁴, Mamen Gómez-del Castillo-Solano⁵, Belén González-Mesones-Galán⁶, Ana Moreto-Quintana⁷, Carlos Pisón-Herrero⁸, Miren Gabilondo-Jalón⁸, Elsa López-Ansoar¹, Julia Coll-Vallier², José M. Calvo-Villas³, Inmaculada Soto-Ortega⁴, José Guinea-de Castro⁸, M.^a José Paloma-Mora², Cristina Sierra-Aisa⁷⁺ y Manuel Rodríguez-López^{1+*},
en nombre del grupo HemoNorte

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ⁵Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña; ⁶Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; ⁷Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bilbao; ⁸Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Araba, Vitoria, Araba. España

*Coordinadores del estudio.

Resumen

Introducción: La profilaxis en la hemofilia A leve y moderada ha demostrado ser un pilar fundamental en el manejo de la enfermedad, permitiendo reducir significativamente los episodios de sangrado y mejorando la calidad de vida de los pacientes. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la profilaxis en 23 pacientes con hemofilia A leve-moderada y en 10 pacientes con hemofilia B leve-moderada, comparando los resultados antes y después de cambiar a concentrados de vida media extendida. **Método:** Estudio retrospectivo y observacional realizado por el grupo HemoNorte. **Resultados:** Los estudios previos han demostrado que incluso hemorragias articulares esporádicas pueden llevar a artropatías y deterioro de la calidad de vida. Este estudio subraya la importancia de la profilaxis para prevenir estas complicaciones a largo plazo y la necesidad de una monitorización estrecha para ajustar el tratamiento según las necesidades individuales de cada paciente. **Conclusiones:** La implementación de la profilaxis con productos de vida media extendida ofrece múltiples beneficios clínicos y de calidad de vida a los pacientes con hemofilia leve-moderada, justificando su uso continuado y adaptado a cada caso.

Palabras clave: Profilaxis. Hemofilia no grave. Tasa anualizada de sangrado.

Abstract

Introduction: Prophylaxis in mild and moderate hemophilia A has proven to be a fundamental pillar in managing the disease, significantly reducing bleeding episodes and improving patients' quality of life. **Objective:** To evaluate the efficacy of prophylaxis in 23 patients with mild-moderate hemophilia A and 10 patients with mild-moderate hemophilia B, comparing the results before and after switching to extended half-life concentrates. **Method:** Retrospective and observational study

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López

E-mail: manuel.rodriguez.lopez@sergas.es

Fecha de recepción: 28-06-2024

Fecha de aceptación: 02-07-2024

DOI: 10.24875/RHT.M24000006

Disponible en línea: 23-07-2024

Hemost Trombos. 2024;1(1):19-24

www.revistahemostasiaytrombosis.com

conducted by the HemoNorte group. **Results:** Previous studies have shown that even sporadic joint hemorrhages can lead to arthropathy and quality of life deterioration. This study underscores the importance of prophylaxis in preventing these long-term complications and the need for close monitoring to adjust treatment according to the patient's individual needs. **Conclusions:** The implementation of prophylaxis with extended half-life products offers multiple clinical and quality of life benefits for patients with mild to moderate hemophilia, justifying its continued and adapted use for each case.

Keywords: Prophylaxis. Non severe hemophilia. Annual bleeding rate.

Introducción

La profilaxis en hemofilia se considera el tratamiento de referencia para el manejo de la enfermedad, al menos en los pacientes clasificados como grave (concentración plasmática de F8/F9 < 1 UI/dl)¹⁻³. Su uso en pacientes con otros grados de gravedad está menos claro. Diferentes estudios en la literatura científica demuestran que los pacientes con hemofilia A o B leve y moderada sufren hemorragias articulares y algunos desarrollan una artropatía hemofílica que puede llegar a requerir solución quirúrgica. Por esta razón, las últimas guías de la Federación Mundial de Hemofilia¹ recomiendan efectuar la profilaxis también en pacientes moderados con fenotipo hemorrágico grave. Las últimas guías británicas² recomiendan efectuar la profilaxis en niños hemofílicos con valores basales de factor del 1-3%, e incluso considerarla en pacientes hemofílicos con independencia del nivel de factor, con hemartros de repetición o artropatía establecida. Finalmente, las más recientes y controvertidas guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia³ recomiendan la profilaxis en pacientes con hemofilia grave y moderada (recomendación fuerte basada en un nivel de evidencia moderado). Con todo, el uso de la profilaxis en los pacientes con hemofilia moderada y leve en nuestro medio clásicamente ha sido escaso. Los últimos datos disponibles corresponden al año 2013⁴ y se reportaba que solo el 26,4% de los pacientes con hemofilia A moderada se encontraban en profilaxis, básicamente secundaria (82,7%) en aquel momento.

Presentamos la experiencia de nuestro grupo a propósito de la profilaxis en este tipo de pacientes y cómo se han beneficiado del cambio a concentrados de factor de vida media extendida (EHL-CF, *extended half-life factor concentrates*) u otro tipo de terapias.

El objetivo es reportar la experiencia y los resultados de la profilaxis en pacientes con formas no graves de hemofilia pertenecientes a los hospitales que componen el grupo HemoNorte, a través de la evaluación de las tasas anualizadas de sangrado, total, espontánea

y articular, comparando los resultados con el tratamiento previo a la demanda, durante un periodo de 24 meses (12 meses previos y 12 meses posteriores al inicio de la profilaxis).

Método

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, en pacientes con formas no graves de hemofilia A o B, sin inhibidor grave o moderada sin inhibidor, en profilaxis con concentrados de factor deficitario (CFVIII/CFIX), antes y después del cambio de productos de vida media estándar a productos de vida media extendida u otros. Se trata de pacientes de todas las edades, atendidos en los servicios de hematología de nueve hospitales pertenecientes al Sistema Nacional de Salud, de seis comunidades autónomas del norte de España, todos ellos hospitales de tercer nivel, sin rango de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR).

El análisis abarca los 12 meses anteriores al inicio de la profilaxis con EHL-CF y los 12 meses posteriores. Los datos se recopilaron de las historias clínicas electrónicas de los pacientes. Las variables principales son la tasa anualizada de sangrado (TAS) total, la TAS espontánea y la TAS articular. Secundariamente se analizan la frecuencia de infusión, la dosis semanal infundida antes y después del cambio, el nivel valle alcanzado y la adherencia (n.º de infusiones efectuadas/n.º de infusiones prescritas).

Los resultados se expresan como porcentaje, media y desviación estándar, mediana y rango intercuartílico. El análisis estadístico se efectuó con el programa Stata 14.

Resultados

Se evaluó la profilaxis en 23 pacientes con hemofilia A leve-moderada y el efecto del cambio a CF8 de vida media extendida (EHL-CF8) u otros productos. Se incluyeron pacientes sin antecedente de inhibidor o inhibidor activo. El estudio mutacional estaba disponible en 17 pacientes (73,9%). El grupo sanguíneo estaba

Tabla 1. Características de los pacientes

	HA leve	HA moderada	HB leve	HB moderada
Edad > 18 años (n) (media; DE)	4 (55; 24-85)	12 (13,25; 7-16)	2 (64; 55-73)	8 (41; 25-51)
Edad < 18 a (n) (media; DE)	2 (28; 12-16)	7 (41,14; 18-59)	0	1 (12)
Estado mutacional (n)	3	15	1	7
Tratamiento previo SHL-CF (n)	3 (no disponible N/A = 3)	17 (EHL-CF8: 2)	2	7
Dosis (IU/kg/semana) (media; DE)	42,5 (35-50) (a demanda OD: 2 pacientes)	97,9 (50-187,5) (EHL: 87,5; 85,90)	0 (OD: 2 pacientes)	97,85 (50-105) (N/A: 1)
Frecuencia (días/semana) (media; DE)	2 (N/A: 2 pacientes)	2,93 (2-3,5) EHL: 2 (OD: 2 pacientes)	0	2,1 (1-3)
Cambio a EHL-CF (n)	3 (SHL-CF8: 3)	12 (EMI: 1; SHL: 4; no cambio: 2)	1 (SHL-CF9: 1)	9
Dosis (IU/kg/semana) (media; DE)	50 (40-60) (SHL: 41,6; 25-50)	67,19 (33-100) (SHL: 73,75; 25-90)	45 (SHL: 100)	53,88 (50-60)
Frecuencia (media; DE)	1,33 (1-2) (SHL: 1,66; 1-2)	1,85 (1,4-2,33) (EMI: 1; SHL: 2,75; 1-3)	2 (SHL: 1)	0,93 (0,7-1)

DE: desviación estándar; EHL-CF: concentrado de factor de vida media extendida; EMI: emicizumab; HA: hemofilia A; HB: hemofilia B; OD: a demanda; SHL-CF: concentrado de factor de vida media estándar.

Tabla 2. Cambio de la tasa anualizada de sangrado (pre- y post-)

	F8:C/F9 (UI/dl) Media (DE)	12 meses PRE	TAS total Media (DE)	TAS espontánea Media (DE)	TAS articular Media (DE)	12 meses POST	TAS total Media (DE)	TAS espontánea Media (DE)	TAS articular Media (DE)
HA leve (n = 6)	11,28 (6-25)		2,4 (n = 5) (0-4)	0 (n = 5) (0-0)	2 (n = 5) (0-2)		0,83 (n = 6) (0-2)	0,33 (n = 6) (0-1)	0,66 (n = 6) (0-2)
HA moderada (n = 19)	3,2 (1,2-5)		2,76 (0-4)	0,14 (0-2)	0,52 (0-2)		0,77 (0-2)	0 (0-0)	0,35 (0-2)
HB no grave (n = 11)	4,8 (2,1-6)		2,25 (0-3)	1,7 (0-3)	0,4 (0-2)		0,15 (0-2)	0 (0-0)	0,05 (0-1)

HA: hemofilia A; HB: hemofilia B; TAS: tasa anualizada de sangrado.

disponible en el 50% de los pacientes, siendo el más frecuente el grupo A (50%). Presentaban artropatía hemofílica 12 pacientes (48%). La edad media era de 27,81 años (7-85 años) y el 50% eran menores de 18 años. El 74% de los pacientes presentaban hemofilia A moderada (n = 17; concentración plasmática media de F8:C 2,7 % [1,2-4,8]) y el 26% hemofilia A leve (n = 6; concentración plasmática media de F8:C 11,28% [6-25,7]). El nivel medio de actividad plasmática de factor von Willebrand (FVW RICO) (n = 21) fue del 95,88% (52-269%) (Tabla 1).

EL 86,9% de los pacientes con hemofilia A estaban en profilaxis previa (69,5% con CF de vida media estándar) y el 13,04% en tratamiento a demanda. La

modalidad de profilaxis más frecuente era secundaria (58,8% en hemofilia A moderada y 66,6% en hemofilia A leve). Solo cinco pacientes (25%) efectuaban profilaxis guiada por farmacocinética.

El régimen infusional más frecuente era de tres veces por semana (44% de los pacientes). El consumo semanal medio de F8 (n = 20) era de 79,2 UI/kg (45,5-120). La adherencia reportada fue > 90% en el 70% de los pacientes. La TAS total media era 1,2, la TAS espontánea media 0,25 y la TAS articular 1,2 (Tablas 1 y 2).

Tras el cambio de CF8, el 100% de los pacientes están en profilaxis, preferiblemente con efmoctocog alfa (26%) y simoctocog alfa (13%). El motivo más

frecuente para el cambio o el inicio de la profilaxis fue razón clínica en el 47,8%, seguida por preferencia del médico o del paciente en el 26,08%. Un paciente efectuó el cambio a emicizumab, por razones clínicas. En aquellos que cambiaron a EHL-CF8 (n = 8) se redujeron en aproximadamente un 50% la frecuencia de las infusiones (media: 1,6/semana) y el consumo semanal de factor en un 27,86% (media: 57,1 UI/kg). Se observó una reducción de la TAS total, la TAS espontánea y la TAS articular a 0,4, 0,08 y 0,3, respectivamente, de forma significativa. La adherencia aumentó en cinco pacientes y se mantuvo igual (> 90%) en el resto (Tablas 1 y 2).

Por otro lado, se evaluaron la profilaxis en 10 pacientes con hemofilia B, leve y moderada, y el efecto del cambio a CF9 de vida media extendida (EHL-CF9). Eran pacientes sin antecedente de inhibidor o inhibidor activo. Se dispuso del estudio mutacional en el 90% de los casos. El grupo sanguíneo estuvo disponible en el 80%, siendo el más frecuente el grupo 0 (50%). Un 70% de los pacientes presentaban artropatía hemofílica. La edad media en el momento del cambio fue de 41,3 años (12-73 años), con un 90% de pacientes mayores de 18 años. El 90% presentan hemofilia B moderada (concentración plasmática media de F9 4,5% [2,1-5]).

En el año previo al cambio, el 80% estaban en profilaxis, > 90% secundaria, y en ninguno guiada por farmacocinética. El 100% empleaban CF9 recombinante de vida media estándar. El régimen infusional más frecuente era dos veces por semana (62,5%) (media: 2,12/semana). El consumo semanal medio de F9 era de 85,5 UI/kg (50-105). La adherencia reportada fue > 90% en el 87,5% de los pacientes. La TAS total media era 1,5, la ABR TAS espontánea media era 0,4 y la TAS articular era 0,8 (Tablas 1 y 2).

En el año siguiente al cambio a EHL-CF9, el 100% de pacientes estaban en profilaxis, preferiblemente con eftrenonacog alfa (50%) y albutrepenonacog alfa (30%). El motivo más frecuente para el cambio o el inicio de la profilaxis fue en el 100% de los casos por preferencia del médico o del paciente, y en un 90% por razón clínica. Tras el cambio, la frecuencia media de infusiones fue de 0,95/semana (reducción del 55%) y el consumo semanal de factor se redujo un 35,2% (media: 55,35 UI/kg). Se observó una disminución de la TAS total, la TAS espontánea y la TAS articular a 0,3, 0 y 0,1, de forma significativa. La adherencia aumentó > 90% en el 100% de los pacientes (Tablas 1 y 2).

Discusión

La mayoría de los ensayos clínicos prospectivos de profilaxis en hemofilia se restringen a la hemofilia grave, excluyendo a los pacientes con formas no graves, en quienes el sangrado espontáneo es ocasional, aunque también puede ser habitual la hemorragia prolongada por traumatismos o cirugías menores. A pesar de que la frecuencia de hemorragias puede llegar a ser considerada tolerable por los pacientes con formas no graves de hemofilia, debemos considerar sus consecuencias a medio o largo plazo, y por ello se debe prestar atención a las repercusiones en el daño articular. El principal factor que afecta a la pérdida de rango de movilidad de las articulaciones, aparte de la edad, se sabe que es el nivel de factor en plasma, y en este sentido, el nivel crítico parece situarse en torno al 10%⁵. Sabemos que, en pacientes con hemofilia, dos o tres sangrados articulares al año en la misma articulación pueden causar un daño estructural progresivo e irreversible⁶. Este hecho impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes. De hecho, la gravedad del deterioro articular es el principal factor que afecta a la calidad de vida de los pacientes con hemofilia A⁶.

En la literatura se encuentran numerosas publicaciones que ponen de manifiesto que la mayoría de los pacientes con hemofilia A moderada no están protegidos frente al daño articular⁷. Es importante no confundir los niveles basales de factor con los niveles valle objetivo en profilaxis. Por ejemplo, mientras un paciente con hemofilia A moderada tratado a demanda con un nivel basal de F8:C del 2% está la mayor parte del tiempo con unos niveles de factor inferiores al 5%, un paciente con hemofilia A grave con una profilaxis con un nivel valle objetivo del 2% estará mejor protegido, al tener la mayor parte del tiempo unos niveles de F8:C por encima del 5%⁷, beneficiándose de la protección asociada a los niveles pico y a la mayor área bajo la curva que caracteriza a los regímenes de profilaxis con concentrado de factor.

En el estudio PROBE⁸, con 134 pacientes con hemofilia moderada, solo el 35% estaban en profilaxis continua, a pesar de que el 82% presentaban una TAS \geq 2-3. Las hemorragias produjeron daño articular en los pacientes, haciendo que el 74,42% tuvieran articulaciones con un rango de movimiento comprometido y el 70% precisaran algún tipo de ayuda a la movilidad. Además, el 77,3% de los pacientes con hemofilia A moderada reportaron dolor agudo y el 71,4%, dolor crónico, y apenas el 12,8% manifestaron no requerir

analgesia para el control del dolor. Estos datos reflejan un impacto considerable de la enfermedad en la calidad de vida, ya que el 61,6% de los pacientes manifestaron tener dificultades para hacer frente a las actividades de la vida diaria. Esta evidencia confirma que la mayoría de los pacientes con hemofilia A moderada (y también leve) no están protegidos frente al daño articular, y por tanto presentan un detrimento en su calidad de vida.

En 2021, De la Corte et al.⁹ evaluaron la artropatía en seis articulaciones diana típicas (tobillos, rodillas y codos) en 28 pacientes adultos con hemofilia A (edad media: 42,5 años), de los cuales 14 presentaban enfermedad moderada y 14 leve. Del total de los pacientes, 22 estaban en tratamiento a demanda. Los análisis incluyeron la evaluación de los pacientes con el sistema de puntuación HEAD-US (*Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound*). Los autores registraron un valor HEAD-US de 0 en todas las articulaciones en cinco de los pacientes con hemofilia leve (37,5%) y en tres de los pacientes con hemofilia moderada (21,4%). En ocho pacientes se observó daño en al menos una articulación diana, lo que sugería un retraso en la detección del daño y, por tanto, una prevención subóptima del posible daño articular en estos pacientes. Basándose en la puntuación HEAD-US obtenida, los autores decidieron cambiar la modalidad de tratamiento a profilaxis en el 25% de los pacientes leves y en el 33% de los pacientes moderados. Las conclusiones del estudio señalan que también en los pacientes leves y moderados podían detectarse artropatías. Por ello, en el escenario de la hemofilia A no grave es igualmente crucial llevar a cabo una correcta prevención del daño articular. Además, se destaca la importancia de abordar una monitorización estrecha para estos pacientes, en la consulta, y realizar revisiones periódicas con ecografía en las seis articulaciones diana como guía para la toma de decisiones sobre su tratamiento. A conclusiones similares llegaron otros estudios, como Mohem¹⁰ y Dynamo¹¹.

Una de las debilidades de nuestro trabajo, además de la escasa casuística, es la ausencia de valoración articular con recurso al HEAD-US, una vez que no está universalmente implementado en nuestros centros, aunque se hacen esfuerzos para su incorporación progresiva como medida no solo para evaluar la salud articular, sino también la eficacia del tratamiento y como herramienta de ayuda para la implementación de la profilaxis personalizada. A pesar de que en nuestra serie se advierte una reducción de la TAS de cualquier tipo (total, espontánea y articular), que aun siendo baja

antes del cambio disminuye tras el paso a EHL-CF en pacientes con hemofilia A o B, el empleo de ecografía articular, como marcador de daño articular subclínico, es importante para evaluar la eficacia de la profilaxis, así como para guiar la toma de decisiones terapéuticas.

Por otro lado, son conocidas las ventajas asociadas al empleo de productos de vida media extendida¹ en términos de reducción de la frecuencia de infusión, lo que puede redundar en una mayor adherencia al tratamiento, o el incremento del nivel valle, que se traduce en una mayor protección frente al sangrado. En nuestra serie, tras el cambio, la reducción de la frecuencia infusional fue de un 50% en los pacientes con hemofilia A y de hasta un 55% en los pacientes con hemofilia B, lo que posiblemente haya contribuido al aumento observado en la adherencia al tratamiento en muchos pacientes. Al mismo tiempo, se advierte una reducción del consumo de factor del 27,86% para la hemofilia A y del 35,2% para la hemofilia B tras el cambio a EHL-CF, sin merma de los resultados clínicos de la profilaxis.

Conclusiones

Nuestro trabajo pone de manifiesto que la extensión de la profilaxis a pacientes con hemofilia leve a moderada representa un pilar fundamental en el manejo de esta condición, permitiendo reducir significativamente los sangrados y mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Con una profilaxis bien estructurada, debería de ser posible prevenir o retrasar el desarrollo de complicaciones como la artropatía hemofílica, y mejorar la funcionalidad diaria de estos pacientes.

El empleo de concentrados de vida media extendida ofrece múltiples ventajas en el tratamiento profiláctico de la hemofilia, que pueden traducirse en una mayor conveniencia y adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, como se ha observado en aquellos con formas graves de hemofilia. Además, estos concentrados han demostrado una eficacia comparable o superior en la prevención de hemorragias, proporcionando una protección prolongada y sostenida con menor frecuencia de dosis. Esta mejora en la farmacocinética optimiza los resultados clínicos y reduce la carga de tratamiento, lo que es particularmente beneficioso para los pacientes más jóvenes y sus familias, facilitando el objetivo de la plena integración en sus actividades diarias.

En resumen, la profilaxis en pacientes con hemofilia leve a moderada, especialmente con la incorporación

de productos de vida media extendida u otras modalidades de tratamiento, representa un avance significativo en la gestión de esta enfermedad, proporcionando beneficios clínicos y de calidad de vida sustanciales que justifican su implementación y continuidad.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo

de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe WS, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158.
2. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S; British Society for Haematology, Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2020;190:684-95.
3. Rezende SM, Neumann I, Angchaisuksiri P, Awodu O, Boban A, Cuker A, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the GRADE methodology. *J Thromb Haemost*. 2024; 1-58. In press. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.05.026>.
4. Aznar JA, Altisent C, Álvarez-Román MT, Bonanad S, Mingot-Castellano ME, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: an epidemiological update. *Haemophilia*. 2018;24:e136-9.
5. Wang M, Recht M, Iyer NN, Cooper DJ, Soucie M. Hemophilia without prophylaxis: assessment of joint range of motion and factor activity. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4:1035-45.
6. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: ¿is one bleed too many? *Haemophilia*. 2014;20:459-63.
7. Collins PW, Obaji SG, Roberts H, Gorsani D, Rayment R. Clinical phenotype of severe and moderate haemophilia: ¿who should receive prophylaxis and what is the target trough level? *Haemophilia*. 2021;27:192-8.
8. Chai-Adisaksopha C, Noone D, Curtis R, Frick N, Nichol MB, Germini F, et al. Non-severe haemophilia: is it benign? Insights from the PROBE study. *Haemophilia*. 2021;27(Suppl 1):17-24.
9. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Álvarez-Román MT, Martín-Salces M, Rivas-Pollmar I, Jiménez-Yuste V. Arthropathy in people with mild haemophilia: exploring risk factors. *Thromb Res*. 2022;211:19-26.
10. Ragnhild J. M, Berntorp E, Astermark J, Olsson A, Bruzelius M, Frisk T et al. Joint health and treatment modalities in Nordic patients with moderate haemophilia A and B – The MoHem study. *Haemophilia*. 2020;26:891–897. DOI: 10.1111/hae.14114.
11. Kloosterman F, Zwagemaker A.F, Bay-Jensen A.C, Crossen M, Kruij M, Leebeek F et al, Poor correlation between biomarkers and MRI-detected joint damage in a cross-sectional study of persons with nonsevere hemophilia A (DYNAMO study) *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2023) 21 (7) 1813-1823, <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.03.030>.

Comparación indirecta de dos estudios en la vida real en trombocitopenia inmune con uso de inteligencia artificial generativa

Indirect comparison of two real-life studies in immune thrombocytopenia using artificial intelligence

Manuel Rodríguez-López^{1*}, Raquel Ocampo-Martínez¹ y Ramiro J. Núñez-Vázquez²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España

Resumen

La inteligencia artificial (IA) ha llegado a la medicina para quedarse. Este artículo explora el uso de herramientas de IA generativa (ChatGPT4o y Perplexity AI) para comparar la eficacia y la seguridad de dos nuevos fármacos para la trombocitopenia inmunitaria primaria (también conocida como púrpura trombocitopénica idiopática [PTI]) crónica, el fostamatinib y el avatrombopag, utilizando datos de estudios en la vida real. La comparación pretende ayudar en la selección del tratamiento para pacientes adultos con PTI que no han respondido a tratamientos previos. Ambos fármacos son eficaces y seguros, pero el avatrombopag muestra una mayor tasa de respuesta y menor incidencia de eventos adversos comunes. La elección puede depender de factores clínicos adicionales, las preferencias del paciente y consideraciones económicas. ChatGPT4o sugiere una ventaja económica inicial para el fostamatinib, mientras que Perplexity AI favorece al avatrombopag a largo plazo en el contexto español. Se concluye que la IA puede ser una herramienta valiosa para la comparación de tratamientos, pero la validación y la supervisión humana son esenciales para garantizar la calidad de la información generada. El análisis realizado sugiere que ambas opciones terapéuticas son válidas para el manejo de pacientes con PTI crónica, destacando la importancia de un enfoque colaborativo entre la IA y los hematólogos para maximizar los resultados.

Palabras clave: Trombocitopenia inmunitaria. Inteligencia artificial. Vida real.

Abstract

Artificial intelligence (AI) is here to stay in medicine. This paper explores the use of generative AI tools (ChatGPT4o and Perplexity AI) to compare the efficacy and safety of two new drugs for chronic primary immune thrombocytopenia (ITP), fostamatinib and avatrombopag, using data from real-life studies. The comparison aims to aid in treatment selection for adult patients with ITP who have not responded to previous treatments. Both treatments are effective and safe, but avatrombopag shows a higher response rate and lower incidence of common adverse events. The choice of treatment may depend on additional clinical factors, patient preferences and economic considerations. ChatGPT4o suggests an initial economic advantage for fostamatinib, while Perplexity AI favours avatrombopag in the long term in the Spanish setting. It is concluded that AI can be a valuable tool for treatment comparison, but validation and human oversight are essential to ensure the quality of the information generated. The analysis suggests that both therapeutic options are valid for the management of patients with chronic ITP, highlighting the importance of a collaborative approach between AI and haematologists to maximise outcomes.

Keywords: Immune thrombocytopenia. Artificial intelligence. Real life.

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López
E-mail: manuel.rodriguez.lopez@sergas.es

Fecha de recepción: 19-07-2024
Fecha de aceptación: 26-07-2024
DOI: 10.24875/RHT.M24000012

Disponible en línea: 23-10-2024
Hemost Trombos. 2024;1(1):25-34
www.revistahemostasiaytrombosis.com

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

Introducción

El concepto de máquinas inteligentes con capacidad de ayudar a los humanos tiene ya más de 70 años. En 1950, Alan Turing escribió su artículo fundamental *Computing Machinery and Intelligence*, y en 1956 el término «inteligencia artificial» (IA) fue acuñado por primera vez por Marvin Minsky y John McCarthy. En 2023, con el lanzamiento de la aplicación ChatGPT (*Generative Pre-trained Transformer*), de OpenAI, se ha popularizado el concepto. La IA es un concepto general que engloba varias tecnologías avanzadas, como el aprendizaje automático, el procesamiento del lenguaje natural y el aprendizaje profundo, métodos que facilitan la extracción de patrones y conocimientos a partir de enormes cantidades de datos.

Dentro de la IA, ChatGPT es un tipo de modelo lingüístico basado en transformadores, con capacidad, entre otras cosas, de generar textos similares a los producidos por los humanos, si bien el modelo requiere aún su perfeccionamiento en lo que se refiere a la generación de textos científicos¹, y no muestra nunca cuáles son sus fuentes de información. Hay publicaciones a propósito del uso de ChatGPT en el área de la trombosis y la hemostasia; por ejemplo, para generar recomendaciones sobre trombo profilaxis en cirugía espinal² o desarrollar un modelo farmacocinético poblacional preciso para el factor VIII de semivida estándar a partir de datos extraídos de la literatura³.

Perplexity AI es otra herramienta de IA generativa que permite obtener información de diversas fuentes, y a diferencia de ChatGPT muestra las fuentes utilizadas para obtener la información generada, de manera que permite evaluarlas.

Ambas herramientas son muy interesantes, pero no están exentas de limitaciones y requieren una evaluación crítica de la información proporcionada. No se recomienda utilizar estos modelos para generar contenido completo o sustituir un proceso de investigación adecuado. Sin embargo, pueden ser útiles para obtener unos primeros conocimientos, generar ideas y realizar investigaciones complementarias. Hay distintos aspectos clave en cualquier proceso que implique a la IA, como pueden ser la calidad de los datos con los que el sistema va a trabajar o la necesidad de la validación y supervisión de los resultados, tareas en las cuales es clave la intervención humana⁴.

La trombocitopenia inmunitaria primaria (también conocida como púrpura trombocitopénica idiopática [PTI]) es una enfermedad con una prevalencia

estimada de 9,5 casos por 100.000 adultos y una incidencia de 3,3 casos por 100.000 adultos-año, que aumenta con la edad⁵, sin diferencias entre sexos excepto entre los 30 y los 60 años, cuando es más prevalente en las mujeres⁶. Algunos autores consideran que, dado que el envejecimiento de la población mundial se está acelerando rápidamente (de 461 millones de personas mayores de 65 años en 2004 a unos 2000 millones en 2050), es probable que la PTI se convierta cada vez más en una enfermedad de la tercera edad⁷. Con frecuencia se diagnostica en personas de edad avanzada, con un curso crónico (60-80%), un inicio insidioso o diferentes patrones de expresión clínica, y ha demostrado ser resistente a diversos tratamientos (80%)^{5,6,8,9}. En los mayores de 70 años afecta predominantemente a los varones y presenta mayor mortalidad, con una prevalencia tres veces mayor que en adultos más jóvenes.

El tratamiento de la PTI ha cambiado considerablemente en los últimos 15 años con la llegada, primero, de los agonistas del receptor de la tromboxetina (el último de ellos, el avatrombopag)¹⁰, y finalmente de un inhibidor de la tirosina cinasa esplénica, el fostamatinib¹², con capacidad para reducir la actividad antiplaquetaria de los fagocitos. Ambos se consideran opciones de tratamiento de primera elección en segunda línea en la PTI¹², junto con el romiplostim y eltrombopag. Según las recomendaciones del Grupo Español de PTI⁶ (GEPTI), el fostamatinib está especialmente indicado como primera opción de tratamiento en segunda línea en pacientes con alto riesgo tromboembólico, si bien esto es objeto de debate, incluso entre los profesionales que han elaborado las guías¹³. Para otros autores^{14,15}, el avatrombopag no solo sería el agonista de elección en segunda línea en la PTI, sino que lo consideran la opción óptima como tratamiento de segunda línea en adultos, pudiendo asociarse a una mayor eficacia por presentar el equilibrio más favorable de beneficios y aceptabilidad.

Se han publicado resultados en la vida real de la experiencia en España con estos dos tratamientos: el trabajo realizado por González-López et al.¹⁶ con fostamatinib y el de Pascual et al.¹⁷ con avatrombopag. Ambos muestran resultados de eficacia y seguridad realmente buenos, haciendo difícil la elección de uno u otro fármaco. Es aquí donde la IA, incluso la IA generativa más básica, podría ser una valiosa herramienta que ayude en los procesos de elección de tratamientos.

Objetivo

El objetivo del presente trabajo es hacer una comparación indirecta en términos de eficacia y seguridad entre fostamatinib y avatrombopag, para intentar ayudar a la selección del tratamiento en pacientes adultos con PTI que requieran una nueva línea de tratamiento por fracaso de otras previas. Procedemos al análisis de cada estudio de manera individual y luego a compararlos con recurso a la IA generativa (ChatGPT4o y Perplexity AI), para intentar establecer, con los datos disponibles, recomendaciones en cuanto a qué tratamiento seleccionar.

Resultados

El fostamatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa esplénica, está aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de la PTI crónica en pacientes adultos refractarios a otros tratamientos¹¹. Las tasas de respuesta que se reportan son del 80% en segunda línea de tratamiento y del 40% en pacientes multirrefractarios¹², generalmente tempranas. Se han comunicado los resultados en la vida real del uso de fostamatinib en pacientes españoles¹⁶. Este estudio evaluó su eficacia y seguridad en pacientes con PTI crónica que habían recibido, al menos, una línea de tratamiento previa. Incluyó 146 pacientes de 42 centros españoles, con una mediana de edad de 66 años (rango intercuartílico [RIC]: 56-80), que contrasta con los 53 años (RIC: 20-88) reportados en el ensayo clínico de fase III¹⁸. La mediana de tratamientos previos recibidos fue de 4 (RIC: 2-5), frente a 3 (RIC: 1-13) en el ensayo clínico¹⁸. Los tratamientos previos más comunes fueron eltrombopag (76.1%), romiplostim (57.2%), inmunoglobulinas intravenosas (44,2%) y rituximab (29,0%), y un 13,8% de los pacientes habían sido previamente esplenectomizados (Tabla 1).

En términos de eficacia, con fostamatinib se observó una tasa de respuesta global del 79,0%, y respuesta completa en el 53,6% de los pacientes. La mediana de tiempo para alcanzar la respuesta fue de 11 días (RIC: 7-21). Por otro lado, la duración de la respuesta fue significativa: 83,3% del tiempo en respuesta durante el periodo del estudio. A los 3 meses, el 80% de los pacientes mantenían la respuesta, y a los 6 meses, el porcentaje se mantenía en el 65,7%. Estos resultados contrastan positivamente con lo reportado por el ensayo clínico de fase III¹⁸, que informa de una respuesta estable apenas del 18% y una respuesta global

del 44%, con mayores respuestas en los pacientes en los que había fallado previamente el tratamiento con agonistas de la trombopoyetina. Estas diferencias en las tasas de respuesta podrían deberse a criterios de inclusión menos estrictos y a las distintas características de los pacientes incluidos en ambos estudios. Hay que destacar que 83 pacientes (60,1%) recibieron fostamatinib en monoterapia, logrando una tasa de respuesta del 85,4%.

En relación a la seguridad, el 48,5% de los pacientes experimentaron efectos adversos, generalmente leves y fácilmente manejables. Los más comunes fueron diarrea (20%) e hipertensión arterial (15%), igual que en el ensayo clínico¹⁸. Además, se reportaron eventos adversos serios, como trombosis venosa profunda e infarto agudo de miocardio, con una incidencia de 0,91 por cada 100 pacientes y año. En el ensayo clínico¹⁸ se reportaron eventos adversos graves en el 23% de los pacientes, reportándose un accidente isquémico transitorio que se resolvió espontáneamente. El 13,8% de los pacientes tuvieron necesidad de tratamiento de rescate durante el periodo de observación.

Los autores concluyen que el fostamatinib es un tratamiento efectivo para los pacientes con PTI crónica, logrando una rápida respuesta y con eficacia mantenida a largo plazo. Los datos muestran que el estudio en la vida real presenta una mayor tasa de respuesta global (79 vs. 43%) y completa (53,6% vs. 17%) en comparación con el ensayo de fase III. El tiempo para alcanzar la respuesta también es más corto en el estudio de vida real. Aunque de forma global fue bien tolerado, se observaron efectos adversos que requieren ser monitorizados, pero aun así el fostamatinib es una opción viable para pacientes con PTI que han recibido diversos tratamientos previos.

El avatrombopag está aprobado por la AEMPS¹⁰ para el tratamiento de la PTI primaria crónica en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos. El estudio AVESPA¹⁷ evaluó la eficacia y la seguridad del avatrombopag en el tratamiento de la PTI crónica, incluyendo pacientes que ya habían recibido múltiples líneas de tratamiento. La muestra fue de 268 pacientes de 28 centros españoles, tratados entre enero de 2022 y noviembre de 2023, con una mediana de edad de 59 años (RIC: 42-73). La mediana de tratamientos previos fue 3 (RIC: 2-4): el 73% habían recibido dos o más líneas de tratamientos previas y el 40% tres o más. Los tratamientos previos más comunes fueron eltrombopag (72%), romiplostim (58%), inmunoglobulinas intravenosas (50%), rituximab (30%) y esplenectomía (15%).

Tabla 1. Datos utilizados por ChatGPT y Perplexity AI para los análisis^{16,17}

	Fostamatinib	Avatrombopag
N.º pacientes/edad mediana, años (RIC)	138/66 (56-80)	268/59 (42-73)
Sexo femenino	55,8%	57,8%
PTI primaria	88,4%	83,8%
Tasa de respuesta global*	79%	92%
Tasa de respuesta completa [†]	53,6%	82%
Tiempo hasta alcanzar respuesta, días (RIC)	11 (7-21)	> 90% (máx. 21)
Duración de la respuesta	83,3% A los 3 meses: 80% A los 6 meses: 65,7%	A los 6 meses: 65%
Tratamientos previos, mediana (RIC)	4 (2-5)	2 (1-3)
Tratamientos previos	Eltrombopag 76,1% Romiplostim 57,2% IGIV 44,2% Rituximab 29,0% Esplenectomía 13,8%	CCS 95,1% Uno o más agonistas TPO 59,3% IGIV 49,2% Rituximab 15% Fostamatinib 14,6% Esplenectomía 13,1%
Tasa de respuesta en pacientes con > 3 líneas previas de tratamiento	78,4%	84%
Efectos adversos comunes	48,5% (20% diarrea, 15% HTA)	35%
Incidencia de eventos trombóticos o isquémicos por 100 pacientes-año	0,91	2,42
Discontinuación de tratamiento	24,8%	15%
Dosis mínima diaria (ficha técnica)	100 mg/12 h	20 mg/día

*Avatrombopag > 50.000/ml y fostamatinib > 30.000/ml y al menos el doble del recuento inicial con un resolución concurrente de los síntomas hemorrágicos y ausencia de cualquier intervención de rescate durante 8 semanas anteriores.

[†]Avatrombopag > 100.000/ml y fostamatinib > 100.000/ml.

CCS: corticoides; HTA: hipertensión arterial; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; PTI: trombocitopenia inmunitaria primaria; RIC: rango intercuartílico.

En términos de eficacia, con avatrombopag se consiguió una tasa de respuesta global del 92%, y una respuesta completa en el 82% de los pacientes registrados. Además, el 65% de los pacientes mantuvieron la respuesta durante al menos 6 meses. El tiempo medio para alcanzar la respuesta inicial no se especifica claramente en el trabajo, pero más del 90% alcanzaron la respuesta en las primeras 3 semanas, en coincidencia con lo reportado en el ensayo clínico¹⁹, en el cual el 65% de los pacientes presentaban respuesta parcial el día 8 y hasta el 85% el día 28. En el 65% de los pacientes no se reportó ningún evento adverso; los más comunes fueron cefalea (10%), fatiga (8%) y nasofaringitis (6%), generalmente de moderados a leves. Se reportaron nueve trombosis venosas profundas, tres de ellas asociadas a trombocitosis, lo que supone una incidencia de 2,42 casos por 100 pacientes-año. Esto refuerza la idea de ajustar el tratamiento a la dosis

mínima eficaz manteniendo un recuento plaquetario entre 50 y 150 × 10³/ml. Al final del estudio, el 69% de los pacientes continuaban en tratamiento con avatrombopag y solo el 20% requerían la dosis máxima semanal (280 mg); el 67% recibían < 140 mg a la semana. En el ensayo clínico de fase III¹⁹, los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea y fatiga. Se reportaron cuatro eventos tromboembólicos, pero tres de estos pacientes tenían múltiples factores de riesgo para presentarlos y los episodios fueron independientes del recuento plaquetario (39 a 271 × 10³/ml) y de dosis empleada (10 a 40 mg/día). Esto pone de manifiesto que el riesgo tromboembólico en pacientes con PTI, en tratamiento o no con agonistas de la trombopoyetina, es multifactorial, tal como señalan Lambert et al.²⁰ en su estudio. El 18% de los pacientes requirieron tratamiento de rescate durante el periodo de observación (Tabla 1).

En conclusión, Pascual et al.¹⁷ demuestran que el avatrombopag es un fármaco efectivo en pacientes con PTI crónica, logrando una tasa de respuesta significativa y manteniendo la eficacia a largo plazo en la mayoría de los casos, en concordancia con lo reportado en el ensayo de fase III¹⁹. Aunque el tratamiento fue bien tolerado, hay eventos adversos que requieren atención, pero aun así se trata de una opción terapéutica viable para pacientes con PTI, incluidos los que han recibido múltiples tratamientos previos.

Discusión

Como ya se ha comentado, en cualquier proceso que implique a la IA, un aspecto clave es la calidad de los datos introducidos para generar información igualmente de calidad. Al comparar los dos estudios en la vida real, toma como referencia los datos de la [tabla 1](#), que resume las principales características de ambos. Se tienen en cuenta cuatro aspectos clave:

- La edad de los pacientes: en el estudio de fostamatinib, la mediana de edad es de 66 años (RIC: 56-80), frente a 59 años (RIC: 42-73) en el estudio AVESPA, si bien los pacientes tratados con fostamatinib tienden a ser ligeramente mayores.
- El número de líneas de tratamiento previas y su tipo: en el estudio AVESPA, la mediana es de 3 (RIC: 2-4), mientras que para fostamatinib es de 4 (RIC: 2-5), siendo bastante similares y comparables los tratamientos previos recibidos, ligeramente más tratado el grupo de fostamatinib.
- El número de pacientes incluidos: este es el ítem que presenta una mayor diferencia, pues el AVESPA incluye 268 pacientes y el estudio de fostamatinib incluye 146 pacientes.
- La diferente definición de respuesta global: para fostamatinib se define como un aumento de las plaquetas > 30.000/ml al menos 2 semanas y sin necesidad de tratamiento de rescate en las 8 semanas previas, y para avatrombopag como un aumento de las plaquetas > 50.000/ml sostenido, por lo que el criterio es más estricto en este caso e implica, potencialmente, una tasa de respuesta global más baja comparada con un umbral más bajo. Es verdad que el estudio de fostamatinib incluye un criterio adicional de no haber necesitado tratamiento de rescate en las 8 semanas previas, lo cual es un criterio más estricto y podría disminuir la tasa de respuesta observada. Dado que el avatrombopag tiene un umbral más alto para definir la respuesta, cualquier comparación directa entre las tasas de respuesta debería tener en

cuenta estas diferencias para evitar sesgos. Para ello, ChatGPT4o ajusta la comparación de la eficiencia considerando las definiciones de respuesta diferentes y recalculando tasas de respuesta, e intenta efectuar un análisis de sensibilidad para evaluar cómo cambian las tasas de respuesta cuando se aplican los criterios del otro estudio, no siendo posible por falta de información. Con todo, afirma que estas diferencias pueden afectar significativamente la valoración de la eficiencia, porque para el avatrombopag el umbral de definición de respuesta es más alto y posiblemente más exigente. Para una comparación más precisa sería necesario ajustar las tasas de respuesta considerando estas definiciones o, preferentemente, realizar estudios adicionales con criterios estandarizados.

Con estos resultados, ChatGPT4o concluye que las poblaciones en ambos estudios son comparables en términos de edad y número de tratamientos previos, ya que tienen una mediana de edad similar y han pasado por un número parecido de líneas de tratamiento antes de recibir fostamatinib o avatrombopag, sugiriendo que cualquier diferencia en la eficacia y la seguridad observada entre los dos fármacos es poco probable que se deba a diferencias en las características basales de las poblaciones estudiadas.

En relación al tamaño muestral, se sugiere que el estudio AVESPA¹⁷ presenta mayor robustez al incluir mayor número de pacientes (268 vs. 146), por lo que los resultados de avatrombopag pueden ser más generalizables. Por otro lado, ese mayor número de pacientes también puede implicar una mayor variabilidad en la respuesta al avatrombopag y proporcionar una imagen más completa de su eficacia y seguridad en una población más diversa.

En cuanto al riesgo trombótico, un método común para comparar incidencias entre dos grupos es la prueba de chi-cuadrado o un test de proporciones. ChatGPT4o, para determinar si la diferencia entre 0,91 y 2,42 casos por 100 pacientes-año es estadísticamente significativa, opta primero por una aproximación inicial con la prueba de Z para dos proporciones (Anexo 1, Material Suplementario), concluyendo que la diferencia observada entre los dos estudios no es estadísticamente significativa. Luego efectúa la comparación con la prueba de chi-cuadrado y la conclusión es la misma: no hay una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de eventos trombóticos o isquémicos entre ambos estudios.

Probablemente lo más dificultoso del análisis sea la evaluación de la eficiencia, debido en parte a los datos

disponibles de ambos estudios, que son incompletos o ausentes respecto a las dosis empleadas. Aun así, para realizar este análisis, ChatGPT4o utiliza como datos relevantes los referidos en la [tabla 1](#). Según su análisis de eficiencia, si solo se consideran dos ítems (eficacia y seguridad), ambos fármacos se pueden considerar igualmente eficientes en términos de respuesta global y completa. Sin embargo, el avatrombopag parece ser más seguro, con una menor incidencia de efectos adversos comunes, leves a moderados, en comparación con el fostamatinib. Al considerar la efectividad y la seguridad, el avatrombopag podría ser el tratamiento preferido debido a su perfil de seguridad más favorable, aunque ambos son altamente efectivos. Cuando procede a efectuar el cálculo aplicando el criterio de respuesta definido en el estudio AVESPA ($\geq 50.000/\text{ml}$) al fostamatinib, procede a deducir un teórico 10% a los porcentajes reportados desde el estudio (una suposición conservadora basada en diferencias típicas observadas en umbrales de respuesta), de manera que, para el fostamatinib, la tasa de respuesta global ajustada pasa a ser del 71% (79-10%), mientras que la tasa de respuesta completa ajustada es del 48,6%. Concluye que, a pesar de las diferencias en los criterios de respuesta, el avatrombopag mantiene una ventaja en términos de eficiencia basada en la tasa de respuesta global y completa, así como en la incidencia de eventos adversos y la necesidad de tratamiento de rescate.

Cuando calcula la eficiencia considerando también el coste económico, el análisis presenta la misma limitación, esto es, ausencia de datos o datos incompletos a propósito de las dosis usadas, especialmente en el estudio AVESPA. Los precios aplicados para el análisis corresponden al precio de venta libre del Ministerio de Sanidad ([Tabla 2](#)). Las dosis que considera para el cálculo proceden de la escasa información reportada en los estudios en vida real.

Para el fostamatinib, la dosis inicial recomendada es 100 mg dos veces al día; dosis inicial en 107 pacientes. A las 4 semanas se puede aumentar a 150 mg dos veces al día según el recuento de plaquetas y la tolerabilidad; 85 pacientes aumentaron la dosis diaria hasta la máxima de 300 mg y 31 pacientes iniciaron el tratamiento directamente con esa dosis máxima debido a su extrema refractariedad a tratamientos anteriores. La mediana de tiempo desde el inicio de fostamatinib hasta el aumento de dosis a 150 mg dos veces al día fue de 28 días (RIC: 16-39 días). La mediana de la duración del tratamiento para toda la cohorte fue de 207 días (RIC: 78-449 días). Sin embargo, en pacientes

Tabla 2. Coste del tratamiento

	Fostamatinib	Avatrombopag
Caja de 60 comprimidos de 100 mg	3100 euros 51,66 euros/comprimido 103,33 euros/día	
Caja de 60 comprimidos de 150 mg	4650 euros 77,50 euros/comprimido 155 euros/día	
Caja de 10 comprimidos de 20 mg		925 euros 92,5 euros/comprimido 92,5 euros/día
Caja de 15 comprimidos de 20 mg		1390 euros 92,66 euros/comprimido 92,66 euros/día

Fuente: <https://www.farmaceuticos.com/botplus/>.

que no respondieron, la duración fue de 48 días (RIC: 28-70 días).

Para el avatrombopag, la dosis inicial se presupone de 20 mg/día en el 100% de los pacientes, tal como se indica en su ficha técnica¹⁰. Al final del periodo de seguimiento, desde enero de 2022 hasta noviembre de 2023, el 67% de los pacientes necesitaban avatrombopag a dosis ≤ 140 mg/sem y el 20% a dosis de 280 mg/sem. Por tanto, se desconoce si el 100% de los pacientes iniciaron el tratamiento con la dosis recomendada en la ficha técnica, el momento en que se efectuó el primer ajuste y el porcentaje de pacientes que precisaron ajuste de dosis.

Para realizar una evaluación global de la eficiencia de los tratamientos, considerando las tasas de respuesta completa y global, los eventos adversos, la necesidad de tratamiento de rescate y el coste económico, utiliza un enfoque ponderado normalizando los datos a una escala común (p. ej., 0 a 1), en la que un valor más alto indica mejor desempeño. De esta forma se consigue una puntuación global de eficiencia de 0,71565 para el fostamatinib y de 1 para el avatrombopag. Dado que el avatrombopag tiene una puntuación global más alta por su mayor eficacia y menor incidencia de eventos adversos, resulta más eficiente en términos de coste por día de respuesta global en el escenario de costes mínimos. Si el coste económico es un factor crítico, el avatrombopag podría ser la opción preferida. Si la eficacia clínica y la reducción de eventos adversos son más prioritarios, de nuevo avatrombopag podría ser la mejor elección, y esto podría tener impacto en un entorno de recursos limitados

Tabla 3. ChatGPT4o: analisis critico de las diferencias y recomendaciones entre ChatGPT4o y PerplexityAI

	ChatGPT4o	Perplexity AI
Eficiencia clínica	Avatrombopag es más eficiente clínicamente por sus tasas de respuesta global y completa más altas y menores eventos adversos. Fostamatinib, aunque reduce la necesidad de tratamiento de rescate, tiene una mayor incidencia de eventos adversos.	Ambos son eficaces, pero destaca que avatrombopag tiene una tasa de respuesta más alta. Fostamatinib podría ser más efectivo en pacientes refractarios. Enfatiza la importancia de la seguridad en la toma de decisiones.
Coste del tratamiento	Fostamatinib podría resultar más costoso a corto-medio plazo.	Avatrombopag puede ser más coste-efectivo a largo plazo, y especialmente en el contexto español se presenta como una opción más viable en comparación con fostamatinib.
Recomendaciones generales	Pacientes con presupuesto limitado: recomienda avatrombopag por menor coste inicial, con un seguimiento cuidadoso de los eventos adversos. Priorizar eficiencia clínica: recomienda avatrombopag por sus mejores tasas de respuesta y menor incidencia de eventos adversos leves-moderados. Consideraciones a largo plazo: propone un análisis detallado de costos a largo plazo, incluyendo manejo de eventos adversos y duración del tratamiento. Individualización del tratamiento: destaca la necesidad de considerar el perfil individual de cada paciente, incluyendo respuestas previas y comorbilidad.	Perfil individual del paciente: es fundamental la elección del tratamiento según las características específicas del paciente, incluyendo gravedad de la trombocitopenia y comorbilidad. Eficacia y seguridad: necesidad de evaluar la eficacia y la seguridad, considerando avatrombopag por su mayor tasa de respuesta y fostamatinib para pacientes refractarios. Coste y accesibilidad: avatrombopag podría ser más coste-efectivo a largo plazo, en especial en el contexto español. Seguimiento estrecho: recomienda un seguimiento cercano del recuento de plaquetas y de eventos adversos. Combinación con otros tratamientos: considera la posibilidad de combinar fostamatinib o avatrombopag con otros fármacos para mejorar la eficacia y reducir la dosis.
Consideraciones finales	Aunque sus recomendaciones están alineadas con guías clínicas y carecen de sesgos, no puede reemplazar el juicio clínico humano. Resalta la importancia de los estudios clínicos tradicionales para validar tratamientos y asegurar la atención personalizada.	Ambos son opciones válidas y recomienda un enfoque multidisciplinario que involucre al paciente, al hematólogo y al equipo de atención primaria para optimizar los resultados terapéuticos.

Tabla 4. Perplexity AI: analisis critico de las diferencias y recomendaciones entre ChatGPT4o y PerplexityAI

	ChatGPT4o	Perplexity AI
Eficiencia clínica	Avatrombopag tiene tasas de respuesta global y completa más altas y menor incidencia de eventos adversos que fostamatinib. Fostamatinib parece mostrar menor necesidad de tratamiento de rescate, pero tiene mayor incidencia de efectos adversos.	Ambos son eficaces, pero enfatiza que avatrombopag podría ser más coste-efectivo a largo plazo. Sugiere que fostamatinib podría ser más efectivo en pacientes refractarios, lo que introduce una variable importante en la discusión sobre la eficacia clínica.
Coste del tratamiento	Fostamatinib es más costoso por paciente; además, a largo plazo podría resultar aún más costoso por la gestión de eventos adversos y la necesidad de tratamientos adicionales.	Avatrombopag puede ser más coste-efectivo a largo plazo, en especial en nuestro medio. Fostamatinib presenta discrepancia entre la eficacia reportada en los ensayos clínicos y en la práctica clínica; señala que esto es crucial para evaluar el coste-efectividad.
Recomendaciones de tratamiento	Avatrombopag para pacientes en que la eficacia y la seguridad sean prioritarias.	Propone un enfoque más individualizado; sugiere que la elección debe basarse en las características específicas del paciente, la gravedad de la trombocitopenia y la respuesta a tratamientos anteriores. Sugiere considerar la combinación de tratamientos para mejorar la eficacia.
Enfoque multidisciplinario	Subraya la importancia del juicio clínico humano y la necesidad de estudios clínicos tradicionales para validar tratamientos.	Refuerza la necesidad de un enfoque multidisciplinario que involucre al paciente y al equipo de atención médica para optimizar los resultados terapéuticos.

En una situación de precariedad económica, el avatrombopag es más eficiente en términos de coste por día de respuesta global que el fostamatinib, por lo menos en el escenario de costes mínimos. Sería preferible, por su menor coste por día de respuesta efectiva (100,54 vs. 130,85 euros para fostamatinib). Los costes de tratamiento más bajos lo hacen una opción más accesible para pacientes y sistemas de salud con recursos limitados (Anexo 2, Material Suplementario). Con todo, advierte que la fórmula empleada es una manera simplificada de combinar costes y efectividad, y en un análisis más detallado se podrían considerar más factores, como costes de eventos adversos, calidad de vida y otros aspectos de la efectividad a largo plazo.

Perplexity AI, al efectuar la comparación de eficiencia entre ambos tratamientos usando los mismos datos (Tabla 1), concluye que:

- En relación al coste, el avatrombopag sigue siendo el tratamiento más coste-efectivo en términos de coste por día de respuesta global, a pesar de que el fostamatinib tiene una tasa de respuesta buena.
- En relación a la eficacia, el fostamatinib tiene una tasa de respuesta estable más baja en comparación con el avatrombopag, pero su uso puede ser más efectivo en pacientes refractarios.

Perplexity AI entiende, como ChatGPT4o, que el avatrombopag es más eficiente, pero es fundamental considerar el contexto clínico y las características individuales de los pacientes al evaluar la eficiencia de cualquier tratamiento. Perplexity AI coincide en que el avatrombopag puede ser visto como más eficiente por su mayor tasa de respuesta y perfil de seguridad. Con todo, alerta de que diferentes análisis y suposiciones pueden llevar a distintas conclusiones, en especial si se consideran factores a largo plazo, como la duración del tratamiento y la necesidad de dosis ajustadas. Así, concluye que:

- La necesidad de aumentar la dosis de fostamatinib a 150 mg dos veces al día para muchos pacientes aumenta los costes (coste máximo por día de respuesta global: 196,20 euros). La dosis efectiva a largo plazo que se asume para avatrombopag sugiere que muchos pacientes pueden mantener dosis más bajas, lo que obviamente reduce los costes (Anexo 2, Material Suplementario).
- Los precios de los fármacos pueden variar entre comunidades autónomas y entre hospitales dentro de la misma comunidad, y las evaluaciones pueden diferir en función de los costes locales.

- Hay que considerar los costes asociados al manejo de efectos secundarios y a la necesidad de tratamiento de rescate, lo que afectará a la evaluación global de los costes.

Finalmente, hemos procedido a efectuar una comparación crítica entre las conclusiones elaboradas por ambas herramientas de IA, desde el punto de vista de Chat GPT4o y desde el punto de vista de Perplexity AI (Tablas 3 y 4).

Obviamente, este ejercicio de comparación presenta numerosas limitaciones: al partir de estudios observacionales, puede haber discrepancias entre la práctica clínica seguida; el uso concomitante de otros medicamentos y la gravedad de la enfermedad afectan a los resultados. También la medición de resultados (tasas de respuesta global), así como el periodo de seguimiento, son diferentes. No está claramente definido el porcentaje de pacientes que requieren tratamiento de rescate (ni cuál) para efectuar la comparación (se asume el 13,8% para fostamatinib y el 18% para avatrombopag), y en general el análisis estadístico efectuado es simplificado y sin los ajustes adecuados. Aunque el análisis simplificado puede proporcionar una visión global de la eficiencia de ambos fármacos, debemos tener en cuenta las limitaciones mencionadas para la interpretación adecuada de los resultados. Este análisis podría ser orientativo para elegir entre uno y otro fármaco considerando las características individuales del paciente, pero nunca puede sustituir el adecuado juicio clínico en el que se deben basar nuestras decisiones.

Conclusiones

La IA ha llegado para quedarse y su papel en el desarrollo de la medicina, a todos los niveles, será clave en el futuro. Las herramientas de IA pueden transformar la medicina, optimizando la toma de decisiones, acelerando la investigación y mejorando el seguimiento de los pacientes. ChatGPT4o y Perplexity AI pueden ayudar en la elaboración de recomendaciones basadas en la literatura científica y en datos de estudios previos, contribuyendo a la sostenibilidad económica del Sistema Nacional de Salud, entre otros aspectos. El empleo de esta IA generativa básica (ChatGPT4o y Perplexity) ya es una realidad, y en los análisis de estos tratamientos para la PTI en la vida real podría ser un instrumento valioso para comparar la eficacia y la seguridad de diferentes opciones terapéuticas. Ambas herramientas coinciden en la importancia de individualizar el tratamiento y considerar tanto la eficacia como la

seguridad de los fármacos. También están alineadas en cuanto a sus recomendaciones de coste económico, sugiriendo una ventaja económica inicial para el avatrombopag, y a largo plazo, especialmente en España. Perplexity AI ofrece un análisis más matizado y centrado en la individualización del tratamiento, mientras que ChatGPT4o se enfoca más en recomendaciones generales basadas en costes y eficacia. Este contraste sugiere que, aunque ambas herramientas pueden proporcionar información valiosa, se debe realizar una evaluación clínica integral y adaptada a las necesidades específicas de cada paciente, siendo necesario un enfoque colaborativo entre la IA y los hematólogos para maximizar los resultados.

Cabe recordar que la IA presenta limitaciones: es crucial garantizar la calidad de los datos aportados (en este caso, insuficientes o incluso ausentes para algunos aspectos clave del análisis); es fundamental una adecuada validación de los resultados a través de la supervisión humana de todo el proceso para asegurar la calidad de la información generada; y por otro lado, en este caso concreto, como se ha comentado, la formulación de las hipótesis por el propio operador puede generar sesgos en las respuestas, e incluso distintos operadores podrían generar respuestas a veces discordantes.

Los resultados de los estudios de la vida real, más allá del análisis efectuado por las herramientas de IA, ponen de manifiesto que ambos fármacos, avatrombopag y fostamatinib, son eficaces en el manejo de la PTI crónica, mostrando tasas de respuesta y duración de la respuesta buenas, con un adecuado perfil de tolerabilidad y seguridad. La elección de uno u otro fármaco puede depender de factores clínicos adicionales, de las preferencias del paciente (cuando el profesional tenga todas las opciones a su alcance), de la experiencia del hematólogo y de aspectos económicos. Ambas opciones son válidas para el manejo de los pacientes con PTI crónica refractarios a múltiples tratamientos previos, con tasas de respuesta global y completa muy buenas. La selección del tratamiento deberá de ser individualizada, personalizada, considerando todos los factores descritos. Las herramientas de IA apoyarán, que no sustituirán, en un futuro cercano, la toma de decisiones médicas basadas en la evidencia y en datos de la vida real.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/RHT.M24000012. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material

suplementario es responsabilidad única de los autores.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Klang E, Levy-Mendelovich S. Evaluation of OpenAI's large language model as a new tool for writing papers in the field of thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2023;21:1055-8.
2. Duey AH, Nietsch KS, Zaidat B, Ren R, Njjonko LCM, Shrestha N, et al. Thromboembolic prophylaxis in spine surgery: an analysis of ChatGPT recommendations. *Spine J.* 2023;23:1684-91.
3. Cloesmeijer ME, Janssen A, Koopman SF, Cnossen MH, Mathôt RAA; SYMPHONY consortium. ¿ChatGPT in pharmacometrics? Potential opportunities and limitations. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90:360-5.
4. Rashidi H, Bowers K, Reyes Gil M. Machine learning in the coagulation and hemostasis arena: an overview and evaluation of methods, review of literature, and future directions. *J Thromb Haemost.* 2023;21:728-43.
5. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010;85:174-80.
6. Schoonen WM, Kucera G, Coalsen J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2009;145:235-44.
7. Palandri F, Santoro C, Carpenedo M, Cantoni S, Barcellini W, Carli G, et al. Management of elderly patients with immune thrombocytopenia: real-world evidence from 451 patients older than 60 years. *Thromb Res.* 2020;185:88-95.
8. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-GoldFS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population based study and literature review. *Eur J Haematol.* 2009;83:83-9.
9. Yong M, Schoonen WM, Li L, Kanas G, Coalsen J, Mowat F, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2010;149:855-64.

10. Avatrombopag. Ficha técnica. AEMPS. (Consultado el 06-07-2024.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191373/FT_1191373.html.
11. Fostamatinib. Ficha técnica. AEMPS. (Consultado el 07-07-2024.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191405002/FT_1191405002.html.
12. Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, Álvarez-Román MT, Báñez-García A, Bernardo-Gutiérrez A, et al. Recommendations for the clinical approach to immune thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med*. 2023;12:6422.
13. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Recomendaciones PTI. Consenso Delphi. Evaluación de la práctica clínica habitual en España ante la llegada de nuevos fármacos para el tratamiento de la PTI. Disponible en: <file:///C:/Users/ccomp/Downloads/Slide-Kit-Resultados-Consenso-Delphi-PTI.pdf>.
14. Liu Y, Zhang HX, Su J, Geng QC, Lin X, Feng CX. Efficacy and incidence of treatment related adverse events of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled study. *Acta Haematol*. 2023;146:173-84.
15. Deng J, Hu H, Huang F, Huang C, Huang Q, Wang L, et al. Comparative efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in adults with thrombocytopenia: a systematic review and network metaanalysis of randomized controlled trial. *Front Pharmacol*. 2021;12:704093.
16. González-López TJ, Bermejo N, Cardesa-Cabrera R, Martínez V, Aguilar-Monserrate G, Pérez Segura G, et al. Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice. *Blood* 2024 Jun 6;blood.2024024250. doi: 10.1182/blood.2024024250. Online ahead of print.
17. Pascual Izquierdo C, Sánchez B, Canaro Hirnyk M, García-Donas G, Menor Gómez M, Monsalvo Saornil S, et al Avatrombopag in ITP. A real-world study of the Spanish ITP Group (GEPTI). EHA 2024; abstr. P2240. Disponible en: https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024congress/420327/cristina.pascual.izquierdo.avatrombopag.in.immune.thrombocytopenia.28pti29.a.html?&f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace_id%3D2552%2Aot_id%3D29183%2Amarker%3D5100%2Afeatured%3D18527.
18. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al, Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol*. 2019;94:546-53.
19. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;183:479-90.
20. Lambert C, Maitland H, Ghanima W. Risk-based and individualised management of bleeding and thrombotic events in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Eur J Haematol*. 2024;112:504-15.

Síndrome antifosfolipídico: ¿existe un periodo preclínico?

Antiphospholipid syndrome: is there a preclinical period?

Pilar Llamas-Sillero* y Uriel Suárez

Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por trombosis arterial, venosa o microvascular, morbilidad obstétrica y manifestaciones no trombóticas diversas en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (AF) positivos de forma persistente^{1,2}. La prevalencia de SAF se estima en 50 por cada 100.000 personas y es cinco veces más frecuente en mujeres que en varones¹. El SAF catastrófico es una manifestación aguda grave y corresponde al 1% de los casos, caracterizada por microtrombosis en diferentes territorios propiciando la disfunción multiorgánica, con alta mortalidad (29-75%)³.

En ausencia de criterios diagnósticos para el SAF, los clínicos han utilizados los criterios «clasificatorios»: antes los de Sapporo (1999 y revisados en 2006)^{4,5} y ahora los del American College of Rheumatology (ACR) y la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) (2023)², intentando englobar un grupo heterogéneo de pacientes, con un propósito más de investigación que para confirmar el diagnóstico, guiar la terapia o el seguimiento. Existen escenarios que no permiten clasificarse como SAF con estos criterios, pero en la práctica clínica representan un dilema diagnóstico y terapéutico^{6,7}. Es el caso de los pacientes asintomáticos con anticuerpos AF positivos persistentes. Se sabe que estos anticuerpos pueden ser positivos también en condiciones no relacionadas con SAF (p. ej., personas con edad avanzada, enfermedades neoplásicas, embarazo), lo cual refleja su baja

especificidad^{1,8}. Por otra parte, la contribución al riesgo trombótico de cada tipo de anticuerpo AF es variable y suele ser aditiva en algunos casos². Por tanto, el riesgo de eventos trombóticos en este grupo de pacientes clínicamente asintomáticos representa una incertidumbre para el clínico.

Presentamos un caso de SAF que ilustra la evolución desde su etapa asintomática o preclínica, con presencia anticuerpos AF positivos y trombocitopenia leve, hasta un inicio clínico catastrófico.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 55 años de edad, con antecedentes de urticaria crónica idiopática en seguimiento y tratamiento por el servicio de alergología. En una analítica sanguínea de rutina se detectó trombocitopenia leve (128×10^3 ul [valores de referencia: 150-450]) confirmada, y sin alteraciones en el frotis de sangre periférica. Al ampliar el estudio, se evidenció triple positividad para anticuerpos AF a títulos elevados, medidos por técnica de ELISA: anti- β 2-glicoproteína I (anti- β 2GPI) IgG 188 U/ml (valores de referencia: 20-40), anticardiolipina (AcL) IgG 168 GPL (valores de referencia: 20-40), anticoagulante lúpico (AL) positivo (cribado con dRVVT y aPTT activado con sílica), estudio de mezclas y confirmatorio positivos. Se realizó una segunda determinación tras 12 semanas, persistiendo positivos.

Se instauró tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico (AAS) y se realizó un seguimiento periódico

*Correspondencia:

Pilar Llamas-Sillero
E-mail: pllamas@fjd.es

Fecha de recepción: 01-10-2024
Fecha de aceptación: 07-10-2024
DOI: 10.24875/RHT.M24000020

Disponible en línea: 23-10-2024
Hemost Trombos. 2024;1(1):35-38
www.revistahemostasiaytrombosis.com

en la consulta de coagulación, con persistencia de las alteraciones de laboratorio en la misma intensidad (títulos elevados de anticuerpos AF > 80 U/ml y trombocitopenia leve), en ausencia de manifestaciones clínicas compatibles con SAF ni con enfermedad autoinmune sistémica.

Cinco años después de haber detectado las alteraciones analíticas mencionadas, la paciente acude a urgencias por cianosis en el primer dedo del pie derecho de horas de evolución, acompañada de fiebre, dolor abdominal difuso y vómitos posprandiales. Los estudios analíticos en sangre mostraban trombocitopenia leve (100×10^3 ul), sin otras citopenias, sin alteraciones en el frotis de sangre periférica, sin disfunción renal o hepática. Los estudios de imagen (ultrasonografía Doppler y angiotomografía) revelaron infartos renales y esplénicos, además de trombosis en la aorta abdominal infrarrenal y en diversas porciones de la arteria poplítea derecha. No se detectaron adenopatías ni visceromegalias o lesiones sugestivas de neoplasia sólida. Los hemocultivos seriados fueron negativos. Se volvieron a repetir los estudios de autoinmunidad, resultando exclusivamente positivos los anticuerpos AF. Se inició tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina 60 mg subcutáneos cada 12 horas), se realizó trombectomía mecánica y se intentó revascularización transpoplítea de los troncos distales, con éxito parcial, aunque sin progresión clínica de la isquemia tisular. En la anamnesis no se detectó ningún desencadenante claro ni factor de riesgo cardiovascular o trombótico adicional.

Dados los hallazgos analíticos previos, se hizo el diagnóstico de SAF catastrófico probablemente primario y se instauró tratamiento con corticosteroides a dosis altas (metilprednisolona 500 mg intravenosos/día por 3 días), hidroxicloroquina (200 mg/día, vía oral), inmunoglobulinas (0,4 g/kg/día, intravenosa, por 5 días), anticuerpo monoclonal anti-CD20 (375 mg/m², intravenoso, en dosis única) y plasmaféresis (5 sesiones), logrando una evolución favorable. Posteriormente, en el seguimiento ambulatorio se mantuvo el tratamiento con corticosteroides orales en pauta descendente, hidroxicloroquina, AAS y acenocumarol para mantener un ratio internacional normalizado (INR) entre 2 y 3. Dado que no tenía una adecuada correlación entre las mediciones de sangre capilar (dispositivo POC: CooaguChek XS) y venosas de INR (método de Quick), se optó por continuar con la medición por método de Quick, manteniéndose en un rango terapéutico adecuado, sin presentar complicaciones hemorrágicas ni nuevos eventos trombóticos.

Discusión

Los pacientes con anticuerpos AF positivos sin eventos clínicos definitorios de SAF (etapa preclínica) se han asociado con un riesgo trombótico anual de entre el 1 y el 5% en población aparentemente sana, siendo más alta en pacientes con lupus eritematoso sistémico⁹. A pesar de la dificultad de predecir los eventos trombóticos en estos pacientes, se han utilizado las variables de laboratorio como potenciales marcadores. Tradicionalmente, se han definido como de alto riesgo a los casos «triple positivo», es decir, a la presencia de positividad para los tres anticuerpos (AL, AcL y anti- β 2GPI); los casos con AL persistentemente positivos; los «doble positivos» (AcL y anti- β 2GPI) y/o los títulos altos de anticuerpos AF^{8,10}. En estos casos de alto riesgo, algunos expertos han recomendado AAS a bajas dosis (75-100 mg/día) como profilaxis primaria; sin embargo, en un estudio prospectivo, los pacientes «triple positivos» tuvieron un riesgo anual de tromboembolia del 5%, que no disminuyó con el uso de AAS¹¹. Un ensayo clínico aleatorizado (APSALA) que intentó responder esta pregunta (AAS en profilaxis primaria) fue finalizado de forma temprana dada la baja tasa de trombosis, sin poder detectarse una reducción de eventos trombóticos¹².

Además de AAS, se suele recomendar HBPM en situaciones de alto riesgo, también con un bajo nivel de evidencia^{8,10}. Aun así, sigue siendo un enigma la ventana real de tiempo hasta la presentación clínica. Estos anticuerpos no causan *per se* complicaciones trombóticas en sujetos sanos; pero pueden ser un primer *hit* que varía dependiendo de factores genéticos, étnicos y geográficos dada la distribución variable del SAF en los estudios epidemiológicos⁸. Según la hipótesis del segundo *hit*, algunos factores logran disparar el proceso trombótico, actuando de estresores biológicos (p. ej., infecciones virales [virus de la hepatitis B, C, virus de la inmunodeficiencia humana, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave] o bacterianas [*Coxiella burnetii*]) y llevando finalmente al desarrollo de un SAF⁸.

En la práctica clínica, estos pacientes con perfil de anticuerpos AF positivos sin criterios clasificatorios de SAF deberían evaluarse de forma periódica en búsqueda de manifestaciones no solo trombóticas (microvasculares, cardíacas, obstétricas), y valorar dinámicamente el riesgo de eventos trombóticos (enfermedades autoinmunes sistémicas concomitantes, así como factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad tromboembólica venosa)², para poder

establecer medidas preventivas intentando atenuar el riesgo de los factores modificables. Sin embargo es probable que estas medidas sean insuficientes en algunos casos, siendo necesarios estudios prospectivos y comparativos que nos enseñen qué intervenciones pueden ser útiles de forma temprana.

En cuanto al SAF catastrófico, la mayoría suelen ser primarios y se desarrollan en los primeros cinco años de seguimiento tras el diagnóstico de SAF y en la mitad de los casos suele ser la manifestación inicial³. Sin embargo, al ser una condición extremadamente rara, hay pocos estudios que permitan dilucidar la prevalencia real, incidencia y ventana de tiempo desde la detección de anticuerpos AF. Los últimos datos del registro CAPS demuestran que el compromiso arterial periférico, como en nuestro caso, está presente solo en el 37% de los casos y los infartos renales en el 8,7%¹³. Las manifestaciones clínicas más frecuentes suelen ser renales, pulmonares y del sistema venoso periférico¹³. A pesar de la alta mortalidad, los datos de este registro muestran que el 66% de los casos suelen estar libres de síntomas bajo terapia anticoagulante a un seguimiento de 67 meses¹⁴. Se debe sospechar SAF catastrófico en los casos que presenten este tipo de compromiso multisistémico y grave en un corto periodo de tiempo, para tratar tanto los potenciales desencadenantes como la tormenta inflamatoria y trombótica.

Actualmente, los anticoagulantes de elección para la profilaxis secundaria son los antagonistas de la vitamina K¹⁰. Habitualmente la medición del INR se hace usando el tiempo de protrombina con el método de Quick usando sangre venosa^{15,16}. Sin embargo, dados los controles frecuentes de INR requeridos en estos casos, muchos pacientes se monitorizan con dispositivos *point-of-care* (POC), obteniendo usualmente buenas correlaciones para INR entre 1,5 y 4,5¹⁶. No obstante, podrían existir elevaciones falsas de INR por la interferencia del AF (principalmente con AL y anti-β2GPI) con los reactivos (tiempos de tromboplastina recombinantes) en los dispositivos POC^{15,16}. Esto puede llevar a una inadecuada dosificación de la terapia anticoagulante, con el consiguiente riesgo que conlleva. Un enfoque práctico puede ser restringir el uso de POC a pacientes con SAF en quienes la concordancia entre el INR digital y venoso sea > 0,5 y mantenida, independientemente de si son o no positivos para AL¹⁵. En caso de que no exista concordancia, se prefiere continuar con la medición de INR de sangre venosa, preferiblemente con el método de Owren (tiene menos sensibilidad a la interferencia)¹⁶. Existen otros métodos que podrían ser útiles, sin embargo no se ha establecido

un rango terapéutico de forma sistemática que permita estandarizarse, como por ejemplo para el factor X cromogénico, la actividad anti-Xa, los ensayos basados en ecarina cromogénica y la generación de trombina¹⁵.

Conclusiones

No existe estandarización del seguimiento clínico de pacientes con anticuerpos AF positivos sin manifestaciones clínicas de SAF. A pesar de las medidas profilácticas recomendadas para los casos con anticuerpos AF positivos de «alto riesgo» en etapas preclínicas, estos pueden presentarse con manifestaciones catastróficas de la enfermedad. La interferencia de los anticuerpos AF puede llevar a la discrepancia del INR (capilar vs. venoso) y, por tanto, a un control inadecuado de la terapia anticoagulante con antagonistas de la vitamina K en estos casos.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in the general population. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;23(12):85.

2. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, A et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(10):1687-702.
3. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. What we know and what we don't know about catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(SI):SI46-SI53.
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309-11.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
6. Cecchi I, Radin M, Foddai SG, Arbrile M, Barinotti A, Rubini E, et al. "How we treat" clinical dilemmas in antiphospholipid syndrome: A case-based approach. *Eur J Intern Med.* 2023;107:1-6.
7. Crowther M, Erkan D. A new approach to antiphospholipid antibody syndrome. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(7):102226.
8. Grygiel-Górniak B, Mazurkiewicz L. Positive antiphospholipid antibodies: observation or treatment? *J Thromb Thrombolysis.* 2023;56(2):301-14.
9. Zuo Y, Barbhaiya M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in persistently antiphospholipid antibody-positive individuals: where do we stand in 2018?. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(11):66.
10. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-304.
11. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011;118(17):4714-8.
12. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2382-91.
13. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1120-4.
14. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):530-3.
15. Cohen H, Efthymiou M, Devreese KMJ. Monitoring of anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(4):892-908.
16. Noordermeer T, Urbanus RT, Wong CY, Jansma JJ, Wiersma NM, Zivkovic M, et al. Interference in point-of-care international normalized ratio monitoring in patients with lupus anticoagulant is correlated with anti-β2-glycoprotein I antibody titers. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;7(1):100011.

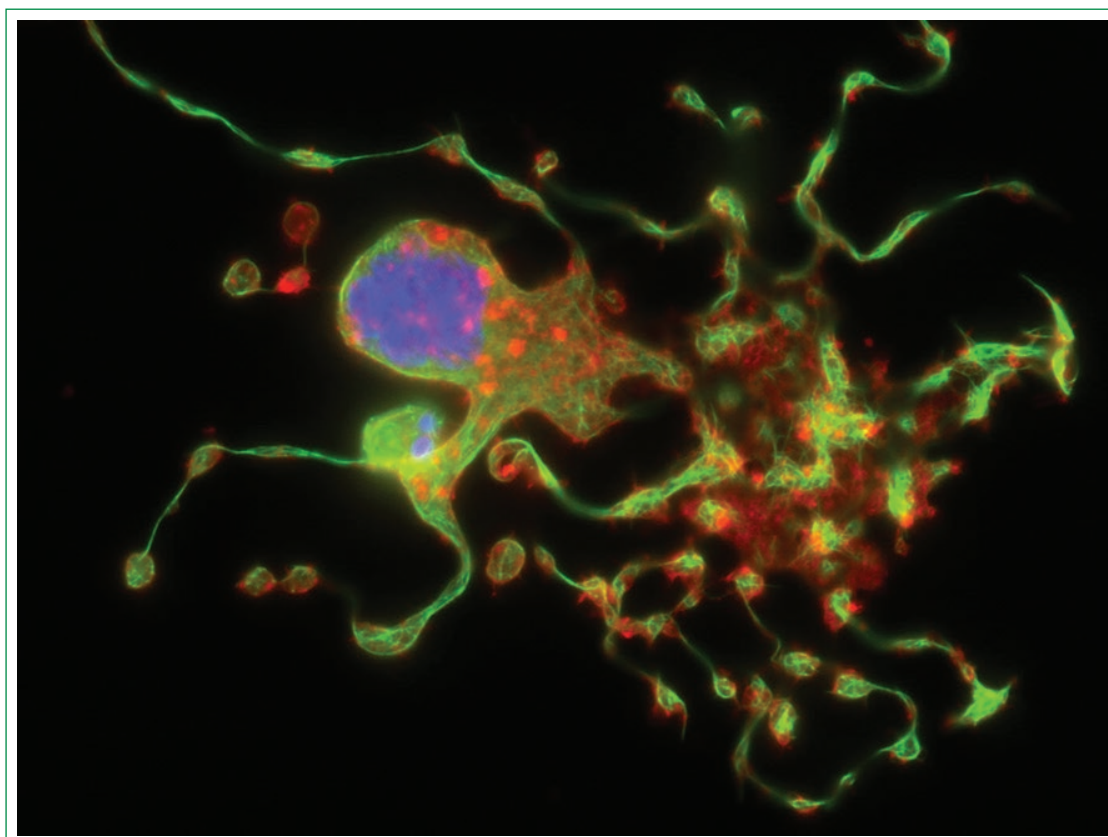
Cultivo *in vitro* de megacariocitos formando proplaquetas a partir de células CD34+ obtenidas de sangre periférica por inmunoselección positiva

In vitro culture of megakaryocytes forming proplatelets from CD34+ cells obtained from peripheral blood

Ana Zamora-Canovas, Ana Marín-Quílez, Pedro L. Gómez-González, Ana Sánchez-Fuentes, Patricia Guerrero-Serrano, M.^a Luisa Lozano-Almela y José Rivera*

Centro Regional de Hemodonación-Servicio de Hematología y Hemoterapia-HU Morales Meseguer; CIBERER-ISCIII-CB15/00055, IMIB-Pascual Parrilla, Universidad de Murcia, Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC), Murcia, España

El cultivo está teñido para F-actina (verde), tubulina (rojo) y DAPI (azul).



***Correspondencia:**

José Rivera

E-mail: jose.rivera@carm.es

Fecha de recepción: 01-10-2024

Fecha de aceptación: 07-10-2024

DOI: 10.24875/RHT.M2400021

Disponible en línea: 23-10-2024

Hemost Trombos. 2024;1(1):39

www.revistahemostasiaytrombosis.com

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