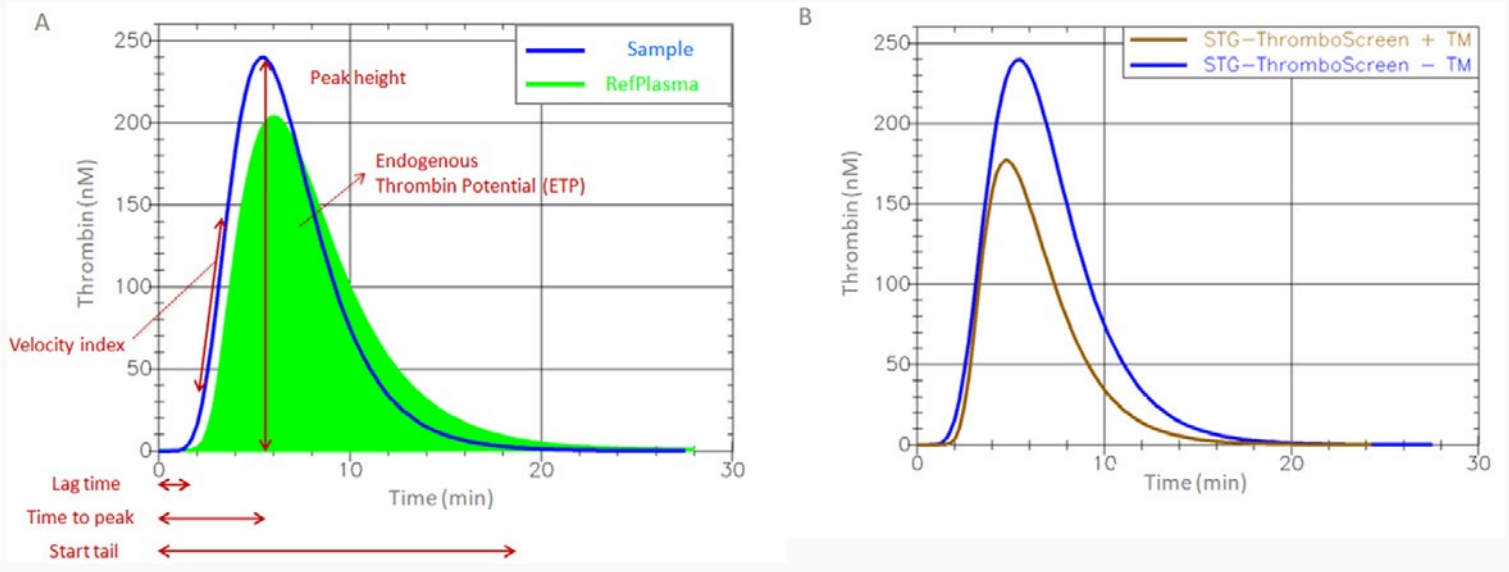
www.revistahemostasiaytrombosis.com

ISSN: 2938-8740

Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 2 • Número 4 • Octubre-Diciembre 2025



SETH
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

GRUPO CLAHT
Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis

PERMANYER
www.permanyer.com

www.revistahemostasiaytrombosis.com ISSN: 2938-8740

Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 2 • Número 4 • Octubre-Diciembre 2025

COMITÉ EDITORIAL

Grupo SETH

Editor en Jefe

Joan Carles Reverter Calatayud
Hospital Clínic,
Barcelona, España

Editores Asociados

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

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

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

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

Manuel Rodríguez López
Hospital Álvaro Cunqueiro,
Vigo, España

Consejo Editorial

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

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

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

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

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

Víctor Jiménez Yuste
Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España

Grupo CLAHT

Editora en Jefe

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

Editores Asociados

Fernanda Andrade Orsi
Universidad de Campinas, Hospital Clínico de la Universidad de São Paulo,
São Paulo, Brasil
Universidad de Leiden,
Leiden, Holanda

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

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

Ricardo Martínez Zubieta
Hospital Español de México,
Ciudad de México, México

Jaime Pereira
Pontificia Universidad Católica de Chile,
Santiago, Chile

Consejo Editorial

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

Marion Echenagucia
Universidad Central de Venezuela,
Caracas, Venezuela

Ricardo Forastiero
De Medica Tec,
Buenos Aires, Argentina

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

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

Cecilia Guillermo
Hospital de Clínicas,
Montevideo, Uruguay

Grupo SETH

Ramón Lecumberri Villamediana
Clinica Universidad de Navarra,
Pamplona, España

Eva Mingot Castellano
Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Sevilla, España

Vanessa Roldán Schilling
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,
Murcia, España

Maria Dolores Tàssies Penella
Hospital Clínic,
Barcelona, España

Grupo CLAHT

João Carlos de Campos Guerra
Hospital Israelita Albert Einstein,
São Paulo, Brasil

Jorge Korin
Sanatorio de los Arcos,
Buenos Aires, Argentina

Marta Martinuzzo
Hospital Italiano,
Buenos Aires, Argentina

Silmara de Lima Montalvao
Universidad de Campinas (UNICAMP),
São Paulo, Brasil

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

https://publisher.revistahemostasiaytrombosis.permanyer.com

PERMANYER
www.permanyer.com

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

ISSN: 2938-8740
Ref.: 10958AMAD254

www.permanyer.com

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

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

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

Editorial

Editorial

*Cristina Duboscq[1,2] y Joan C. Reverter-Calatayud[3,4]**

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

El estudio de la hemostasia y la trombosis está actualmente en una fase en la que, como en toda la medicina y las ciencias de la vida, se está acelerando la innovación terapéutica y tecnológica. La revista científica *Hemostasia y Trombosis – Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia* pretende contribuir a crear un espacio propio de difusión actualizada de estos nuevos conocimientos, llenando también huecos, como los idiomáticos, que otras revistas no cubren, y además tratando de ser accesible a todos los profesionales interesados, con su carácter *Open Access* y sin coste de publicación. Con ello, la revista aspira a ser una plataforma para compartir experiencias, tanto en grandes centros de referencia como en hospitales periféricos. Con este concepto se ha preparado el presente cuarto número de 2025.

La hemofilia sigue siendo el eje de buena parte de la innovación terapéutica actual en hemostasia. En este número, el artículo de revisión sobre el efanesoctocog alfa nos plantea si estamos ante un nuevo estándar en la profilaxis de la hemofilia A. El efanesoctocog alfa, concentrado de factor VIII recombinante de vida media ultralarga, rompe el techo impuesto históricamente a la semivida de estos fármacos de factor FVIII. La revisión plantea la idea de volver a una profilaxis «fisiológica» basada en el factor VIII con una carga de tratamiento radicalmente menor que la previa, y la presenta en el entorno del desarrollo de las terapias no sustitutivas. Por su parte, el caso clínico del primer paciente con hemofilia B grave tratado con hemodiálisis en Uruguay destaca la evolución de la atención que necesitan los pacientes con coagulopatías, los cuales, al mejorar su esperanza de vida, empiezan a acumular comorbilidad «habitual» del envejecimiento, entre ellas la enfermedad renal crónica. El trabajo muestra que la hemodiálisis puede realizarse en estos pacientes de forma segura si se planifica bien.

En cuanto a la práctica clínica en el campo de las trombosis, el artículo sobre la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria recuerda que «trombocitopenia» no es sinónimo de «bajo riesgo trombótico». En una cohorte de 55 pacientes de edad avanzada, con empleo de agonistas del receptor de la trombopoyetina y una carga apreciable de factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión o dislipidemia, el artículo subraya la necesidad de un abordaje integral que no se limite a alcanzar recuentos plaquetarios «seguros», sino que incorpore también una evaluación sistemática de los factores de riesgo cardiovascular. Un aspecto relevante en este estudio es el uso declarado de inteligencia artificial (IA) generativa para apoyar el diseño y la ejecución del análisis estadístico. Esto muestra cómo la IA empieza a entrar en el trabajo científico, lo que abre oportunidades, pero también obliga a extremar la transparencia metodológica para poder establecer los adecuados límites. El reto no es tanto usar la IA como hacerlo bien: con transparencia, validación externa y sin renunciar nunca al juicio clínico.

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

Fecha de recepción: 20-10-2025
Fecha de aceptación: 25-11-2025
DOI: 10.24875/RHT.M25000080

Disponible en línea: 10-12-2025
Hemost Trombos. 2025;2(4):127-128
www.revistahemostasiaytrombosis.com

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

Por lo que se refiere al laboratorio de hemostasia, este número incluye una revisión sobre un ensayo global de la coagulación: la prueba de generación de trombina. Los ensayos globales aportan una visión mucho más cercana al comportamiento real del sistema hemostático que las pruebas clásicas. Su progresiva estandarización y automatización los acerca al laboratorio habitual y, gracias a ello, la prueba de generación de trombina se está consolidando como el ensayo global más prometedor para integrar el balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes. En la revisión, realizada por el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia dedicado a esta prueba, se revisan de manera exhaustiva la evolución técnica y la situación actual de su automatización. La estandarización, el empleo de plasmas de referencia, la automatización y las recomendaciones de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) para controlar los factores preanalíticos y analíticos, permiten plantear ya la incorporación de esta prueba al quehacer diario de los laboratorios clínicos de coagulación.

Finalmente, queremos destacar de forma muy especial la carta del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT) celebrando sus primeros 50 años de existencia. Desde las primeras jornadas cooperativas en La Habana, en 1973, hasta la actualidad, con expertos de 16 países y alrededor de 400 miembros, el CLAHT ha demostrado que solo mediante la cooperación se pueden desarrollar registros robustos, guías clínicas adaptadas a la realidad de cada sistema sanitario y programas formativos que lleguen más allá de los grandes centros de referencia. Los nuevos tratamientos y las nuevas tecnologías se están incorporando de manera desigual según el país y el hospital, sobre todo por razones económicas. En este entorno de desigualdad de acceso es importante la voz de redes de cooperación científica, como el CLAHT, para la búsqueda de equidad en la medicina.

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

GUÍAS Y CONSENSOS

Ensayos automatizados de generación de trombina: características actuales, avances y relevancia clínica

Fully automated thrombin generation assays: current characteristics, advances, and clinical relevance

Diego Velasco-Rodríguez[1], María Marcos-Jubilar[2], Inés Martínez-Alfonzo[1], Jose A. Páramo[2], Pilar Llamas-Sillero[1] y Joan C. Reverter-Calatayud[3], en nombre del Grupo de generación de trombina de la SETH*

[1]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid; [2]Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; [3]Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. España

Resumen

El test de generación de trombina es una herramienta diagnóstica que permite evaluar de forma global la hemostasia. En los últimos años se ha avanzado técnicamente para lograr automatizar completamente dichos estudios con el fin de lograr su estandarización y homogeneidad. En la actualidad están disponibles dos dispositivos, ST-Genesia® (Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France) y Ceveron® alpha TGA (Technoclone, Vienna, Austria) completamente automatizados. Se trata de una herramienta muy versátil que ha demostrado su aplicabilidad clínica tanto en el campo de la diátesis hemorrágica evaluando el fenotipo hemorrágico de los pacientes y la monitorización del tratamiento hemostático, como en el campo de la diátesis trombótica siendo capaz de identificar el perfil de riesgo trombótico no solo en trombosis venosa sino también en riesgo cardiovascular y trombosis asociada a cáncer. También se está evaluando su papel en la monitorización del tratamiento anticoagulante y el estado hemostático de pacientes con cirrosis hepática.

Palabras clave: *Test de generación de trombina. Test global. Automatización.*

Abstract

The thrombin generation assay (TGA) is a diagnostic tool that enables a global assessment of hemostasis. In recent years, technical advances have been made to achieve full automation of these assays, with the aim of ensuring standardization and consistency across studies. Currently, two fully automated devices are available: ST-Genesia® (Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France) and Ceveron® alpha TGA (Technoclone, Vienna, Austria). This is a highly versatile tool that has demons-trated clinical applicability both in the field of bleeding disorders – by assessing patients' bleeding phenotypes and monitoring their hemostatic treatment – and in thrombotic disorders, as it can identify thrombotic risk profiles not only for venous thrombosis but also for cardiovascular risk and cancer-associated thrombosis. Its role is also being investigated in the monitoring of anticoagulant therapy and the hemostatic status of patients with liver cirrhosis.

Keywords: *Thrombin generation assay. Global assay. Automatization.*

Correspondencia:
María Marcos-Jubilar
E-mail: mmarcos.3@unav.es

Fecha de recepción: 31-07-2025
Fecha de aceptación: 17-10-2025
DOI: 10.24875/RHT.M25000083

Disponible en línea: 10-12-2025
Hemost Trombos. 2025;2(4):129-137
www.revistahemostasiaytrombosis.com

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

Introducción

El test de generación de trombina (TGA) es una herramienta diagnóstica avanzada diseñada para evaluar todo el proceso de coagulación, con especial atención a la fase de generación de trombina (GT). La trombina, una enzima crítica en la cascada de la coagulación, desempeña un papel fundamental en la formación del coágulo sanguíneo. El TGA resulta especialmente útil para identificar y evaluar la funcionalidad del sistema hemostático en diversas situaciones clínicas, que van desde los trastornos hemorrágicos hasta la trombofilia.

Desarrollo histórico

El TGA ha evolucionado durante varias décadas desde métodos manuales hasta técnicas automatizadas, desde su primera descripción en 1952 por McFarlane y Bigg[1]. Inicialmente, el método consistía en medir la GT en sangre total o plasma utilizando desencadenantes como el factor tisular (FT) o la cefalina, empleando los tiempos de coagulación para construir una curva dosis-respuesta[2]. Este método era altamente manual, requería submuestreo y medición discontinua, lo que implicaba la necesidad de operadores experimentados y un tiempo considerable para realizar los experimentos[3,4].

Entre 1970 y 1990, la comprensión del proceso de coagulación comenzó a orientarse hacia un abordaje más dinámico. Se introdujeron métodos automatizados, tales como el ensayo amidolítico, que utilizaba sustratos cromogénicos para medir la GT, su producción total y su velocidad. Este avance permitió una mayor precisión y eficiencia en comparación con los métodos manuales[5]. Además, en 1986, Hemker introdujo mejoras significativas, como la sustitución del fibrinógeno por sustratos cromogénicos sintéticos y la incorporación de software informático para el análisis automatizado[1]. En las décadas siguientes, el ensayo evolucionó aún más, incorporando sustratos fluorogénicos, lo que eliminó la necesidad de des-fibrinación y permitió su aplicación en plasma rico en plaquetas[2].

A comienzos de los años 2000, surgió un creciente interés por la GT con el desarrollo de la *trombografía automatizada calibrada* (CAT), que supuso un hito importante. La CAT emplea sustratos fluorogénicos para la medición continua y calibrada de la GT y ofrecía una evaluación integral de la hemostasia al capturar las fases de iniciación, propagación y terminación de la coagulación, con nuevos parámetros como el tiempo de inicio o *lag time*, el pico de trombina y el potencial de trombina[4,6,7].

En las últimas décadas, la aparición de métodos TGA completamente automatizados (tema central de esta revisión) ha supuesto una mejora significativa y un aumento del interés por esta técnica. En la actualidad, el TGA sigue en plena evolución, y se exploran nuevos métodos, como la GT en sangre total, la CAT de bajo volumen o tecnologías basadas en electroquímica y fluorescencia para el monitoreo en tiempo real[4].

Fundamentos de la TG: mecanismos bioquímicos y diferencias con las técnicas convencionales

La formación de trombina es el evento central del proceso de coagulación. Implica varias etapas desde su inicio, tras la interacción del FT y el factor VIIa, hasta la formación del complejo protrombinasa y la conversión subsiguiente de la protrombina en trombina. Además, la trombina participa no solo en la conversión del fibrinógeno en fibrina y en la activación plaquetaria, sino también en la activación de vías inhibitorias, como la activación de la proteína C[8]. Lo que hace al TGA especialmente interesante frente a las pruebas hemostáticas clásicas, es que permite visualizar toda la dinámica de este proceso, reflejando no solo la producción de trombina, sino también su degradación. Las pruebas de coagulación tradicionales evalúan únicamente la fase de iniciación y no reflejan el equilibrio hemostático completo[9].

El TGA es capaz de representar este proceso tras la formación de trombina desencadenada por pequeñas cantidades de FT y fosfolípidos. La GT resultante, equilibrada por la inhibición de trombina que ocurre de forma simultánea en cuanto aparecen trazas de esta enzima en el medio de reacción, se monitoriza continuamente mediante sustratos cromogénicos o fluorogénicos específicos para trombina[4].

La cinética de la reacción de GT comprende 3 fases: iniciación, amplificación y resolución. En la primera, el desencadenante permite reflejar la fase de iniciación, la cual puede inhibirse mediante el inhibidor de la vía del TF. El tiempo necesario para completar esta fase en el TGA corresponde al tiempo de formación inicial de fibrina, o tiempo de coagulación, en las pruebas rutinarias como el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), que requieren solo trazas (~5% del total de trombina formada) y están diseñadas para medir los eventos hasta la formación

inicial del coágulo. En la segunda, la fase de amplificación o propagación, la conversión de protrombina sobreviene más rápidamente que su inhibición. Por último, en la fase de resolución, la conversión de protrombina se ve superada por la acción de varios inhibidores presentes en el plasma, tales como la proteína C activada (PCA), la antitrombina (AT) y la alfa-2-macroglobulina. A partir de la señal óptica inicial medida en unidades relativas de fluorescencia (RFU), se calcula la 1ª derivada para presentar una curva inicial de GT en RFU/min a lo largo del tiempo. Un *software* especializado compara la actividad de la trombina con un estándar, traza la curva de GT y determina los parámetros clave que describen el *trombograma*, expresando la cantidad de trombina generada en nM a lo largo del tiempo (Fig. 1)[2,4].

El significado de los diferentes parámetros que caracterizan un trombograma es el siguiente:

- Tiempo de inicio (*lag time*): tiempo hasta la formación de las primeras trazas de trombina.
- Tiempo hasta el pico: tiempo necesario para alcanzar el pico máximo de trombina.
- Altura del pico: cantidad máxima de trombina generada.
- Potencial endógeno de trombina (ETP): cantidad neta de trombina que puede generar el plasma, dependiente de los factores procoagulantes y anticoagulantes, representada por el área bajo la curva.
- Final de la cola (*start tail*): punto en el que la GT ha finalizado y toda la trombina generada ha sido inhibida.
- Índice de velocidad: pendiente de la GT entre *el lag time* y el tiempo al pico, que corresponde a la primera derivada de esa parte de la curva.

Ventajas del TGA totalmente automatizado frente al semiautomatizado

Los sistemas de GT semiautomatizados suelen requerir pasos manuales de preparación, tales como la mezcla de reactivos, la manipulación de muestras y la iniciación del ensayo, seguidos de la medición mediante un fluorímetro u otro sistema de detección similar. Este abordaje ofrece flexibilidad en la personalización del ensayo, permitiendo a los investigadores adaptar los reactivos y protocolos a las necesidades específicas de cada estudio. No obstante, los TGA semiautomatizados son más propensos a la variabilidad debido a la manipulación del operador, presentan tiempos de respuesta más prolongados y requieren personal capacitado para garantizar la consistencia y la exactitud[10].

En cambio, los analizadores de GT totalmente automatizados integran la preparación de la muestra, la manipulación de reactivos, la iniciación del ensayo y la detección en un flujo de trabajo optimizado. Estos sistemas minimizan la intervención humana, reduciendo el riesgo de errores de pipeteo y la variabilidad entre operadores, lo que mejora significativamente la reproducibilidad y el rendimiento. Las plataformas TGA totalmente automatizadas también proporcionan condiciones de ensayo y análisis de datos estandarizados, lo que facilita la comparabilidad entre ejecuciones y entre laboratorios. Además, suelen incorporar interfaces fáciles de usar y tiempos de procesamiento más rápidos, lo que las hace adecuadas para el uso clínico rutinario y estudios a gran escala. Aunque el costo inicial de los sistemas totalmente automatizados es mayor, sus ventajas en consistencia, eficiencia y escalabilidad los posicionan como la opción preferida para entornos clínicos y de investigación que requieren alta precisión y fiabilidad[10].

Lo que aporta el TGA totalmente automatizado al TGA semiautomatizado es la implementación del control de temperatura, la adición de plasma de referencia para normalizar los datos y el control de los reactivos para evitar inconsistencias, garantizando que los laboratorios puedan comparar resultados sin discrepancias[11].

En cuanto a la mencionada falta de estandarización, varios grupos han realizado esfuerzos para homogeneizar y estandarizar esta técnica. En este contexto, el Subcomité SSC de la ISTH sobre anticoagulante lúpico (AL)/anticuerpos antifosfolípido publicó sus recomendaciones para la medición de la TG, proporcionando indicaciones para el control de los factores preanalíticos, analíticos y postanalíticos[12].

Se recomiendan tubos de citrato a una concentración de 0,109 M. En cuanto a la muestra, se utiliza preferentemente plasma pobre en plaquetas, con menos de 10×10^9 plaquetas/L. Tras la centrifugación, la muestra debe procesarse en un plazo máximo de 4 horas o almacenarse a −80 °C o −20 °C[12]. Para fines clínicos, se deben emplear reactivos comerciales estandarizados[4,12].

El TGA debe realizarse siempre a 37 °C. Además, se recomienda precalentar las muestras, los desencadenantes y los sustratos durante al menos 10 minutos[12]. Algunos dispositivos, como el ST-Genesia®, incorporan este precalentamiento y lo realizan automáticamente[11].

Los dispositivos totalmente automatizados procesan las muestras por triplicado, mientras que, para los métodos

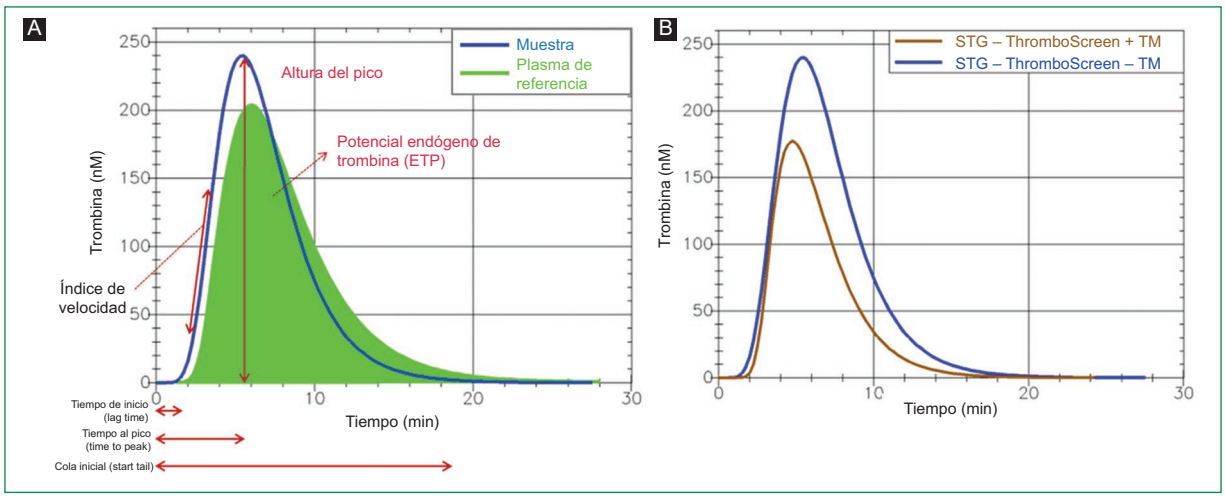


Figura 1. Curvas representativas de generación de trombina (TG) obtenidas con el analizador ST-Genesia. **A:** curva de GT que muestra los principales parámetros cinéticos: tiempo de inicio (lag time), tiempo al pico (time to peak), altura del pico (peak height), índice de velocidad (velocity index), cola inicial (start tail) y potencial endógeno de trombina (ETP), representado por el área bajo la curva. La línea azul representa la muestra en comparación con un plasma de referencia (área verde). **B:** la curva azul representa la GT en ausencia de trombomodulina (TM), mientras que la curva marrón muestra el efecto inhibidor de la TM sobre la formación de trombina, evidenciado por un pico más bajo y un ETP reducido.

Tabla 1. Comparativa entre las dos plataformas totalmente automatizadas de TGA actualmente disponibles

Parámetro	ST-Genesia®	Ceveron® alpha TGA
Método de detección	Fluorogénico	Cromogénico
Excitación/emisión	360/460 nm	Absorbancia a ~405 nm
Tiempo de escaneo	~60 min	~30-60 min
Calibración	Interna (por pocillo)	Calibrador externo
Filtro requerido	Sí	No
Volumen de plasma	~20 µL	~60-80 µL

TGA: ensayo de generación de trombina.

manuales o semiautomatizados, se recomienda analizar las muestras al menos por duplicado y, preferiblemente, por triplicado[11,12]. Por último, se recomienda encarecidamente utilizar una muestra de plasma control para normalizar los resultados y mejorar la comparabilidad[12,13].

Hasta la fecha, se han publicado varios estudios sobre los rangos de referencia del TGA basados en el método ST-Genesia®. Mientras que los estudios de Ninivaggi et al., Calzavarini et al., Carlo et al. y Kristensen et al. establecieron rangos de referencia en individuos adultos[14-17], otros trabajos se han centrado en definir rangos en población pediátrica[18,19].

TGA totalmente automatizados disponibles

En la actualidad, existen 2 plataformas de TGA totalmente automatizadas: ST-Genesia® (*Diagnostica Stago*, Asnières-sur-Seine, Francia) y Ceveron® alpha TGA (*Technoclone*, Viena, Austria). Sus diferencias se resumen en la tabla 1. Ambas plataformas ofrecen automatización completa incluidas dispensación de reactivos, calibración y análisis de datos. No obstante, el ST-Genesia® está diseñado exclusivamente para TGA, mientras que el Ceveron® Alpha es un analizador multiparamétrico que también realiza otras pruebas de coagulación.

El sistema de Technoclone se integra perfectamente con sus analizadores de coagulación Ceveron t100/s100, añadiendo un módulo de TGA basado en fluorescencia que permite realizar mediciones rutinarias y de TGA a partir de la misma muestra de plasma, con mínima manipulación y trazabilidad robusta. Ambos sistemas registran la curva completa de GT a lo largo del tiempo, aunque el tiempo exacto de escaneo puede variar según el protocolo y el reactivo desencadenante utilizado.

Mientras que el ST-Genesia® emplea el principio CAT con un sustrato fluorogénico, similar al CAT manual, el Ceveron® alpha TGA utiliza un sustrato cromogénico, que lo hace conceptualmente diferente de los ensayos basados en CAT fluorogénico.

En cuanto a los requisitos de filtros ópticos, el ST-Genesia® requiere filtros de excitación y emisión para fluorescencia, mientras que el Ceveron® utiliza fotometría de absorbancia y no necesita filtros especiales más allá de los estándar.

Por último, en términos de volumen de plasma requerido, el ST-Genesia® utiliza un volumen de muestra bajo, compatible con muestras pediátricas pequeñas; en cambio, el Ceveron® requiere un mayor volumen de plasma, lo que puede representar una limitación en neonatos o estudios con volúmenes reducidos.

Aplicaciones clínicas

Tal y como se mencionó anteriormente, el TGA puede ser útil para detectar situaciones de hipo o hipercoagulabilidad. Por ejemplo, en situaciones de hipocoagulabilidad, los pacientes presentarán un tiempo de inicio o *lag time* y un tiempo al pico prolongados, así como una altura del pico, un índice de velocidad y un ETP más bajos[2].

Las aplicaciones del TGA se han ampliado desde su desarrollo, especialmente en el ámbito de la medicina personalizada. Esta tecnología se ha evaluado en múltiples campos, incluyendo la investigación en hemostasia, el diagnóstico clínico y la medicina personalizada.

La presente revisión se centrará en la evidencia relacionada con los TGA totalmente automatizados.

Trastornos de la hemostasia y la coagulación

Una de las principales aplicaciones del TGA ha sido la evaluación del riesgo hemorrágico en pacientes con coagulopatías.

Hemofilia

Se ha demostrado que el TGA es útil para identificar, entre los pacientes hemofílicos con el mismo nivel de factor, aquellos con un fenotipo hemorrágico más acusado[20]. Además, esta tecnología ayuda a personalizar la terapia sustitutiva en los pacientes con hemofilia, ya que refleja el aumento de la GT tras el tratamiento[21]. En este sentido, permite guiar la reposición de factores tanto en contextos quirúrgicos como no quirúrgicos[22].

Otro escenario complejo en el que las pruebas convencionales de hemostasia resultan ineficaces, y en el que el TGA ha demostrado ser eficaz, es en el seguimiento del tratamiento de pacientes con hemofilia que han desarrollado un inhibidor. Estos pacientes presentan un mayor riesgo hemorrágico, que no es identificado adecuadamente por las pruebas clásicas de coagulación. Además, en muchos casos requieren terapia combinada con agentes by-pass y emicizumab, lo cual los expone a un mayor riesgo trombótico. El TGA puede detectar estos cambios en el estado de coagulación y servir como herramienta valiosa para monitorizar el régimen terapéutico más adecuado a administrar[22].

Deficiencias de factores de coagulación

Cuatro métodos de TGA diferentes –2 semiautomatizados y 2 totalmente automatizados– demostraron ser eficaces para diferenciar muestras con deficiencia aislada de un factor de coagulación de aquellas de individuos sanos, observándose solo discrepancias modestas entre las plataformas[10].

Trastornos hemorrágicos no diagnosticados

Un estudio reciente comparó los sistemas ST-Genesia® y CAT en pacientes con tendencia hemorrágica leve no diagnosticada mediante análisis de laboratorio tradicionales. Se detectó un ETP disminuido en el 62,7 y 69,5% de los casos, respectivamente, por lo que los autores concluyen que la incorporación del TGA a las pruebas clásicas basadas en el tiempo de coagulación podría reducir el número de pacientes sin diagnóstico[23].

Trombofilia y trastornos de hipercoagulabilidad

El ST-Genesia® también ha sido evaluado en pacientes con riesgo de trombofilia y otros trastornos de hipercoagulabilidad. Estas condiciones se caracterizan por una mayor tendencia a formar coágulos sanguíneos anómalos, lo cual podría provocar trombosis venosas profundas, embolismos pulmonares o accidentes cerebrovasculars. La cuantificación de la GT ayuda a identificar el estado de hipercoagulabilidad en estos pacientes, ofreciendo una visión más detallada de su estado hemostático, más allá de las pruebas tradicionales como el TP o el TTPA[2]. Varios estudios han analizado la capacidad del TGA para identificar pacientes en riesgo de presentar un primer episodio o recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV), mostrando que un ETP alto se asocia con el desarrollo de TEV; no obstante, no se han identificado valores de corte definidos[24].

Trombofilia hereditaria

Los pacientes con deficiencias hereditarias de antitrombina (AT), proteína C o proteína S, resistencia a la APC, mutación del factor V Leiden o mutación G20210A del gen de la protrombina presentan una GT aumentada, reflejada por un mayor ETP y una mayor altura del pico[22].

Síndrome antifosfolípido (SAF)

Los pacientes con SAF suelen mostrar un tiempo de inicio o lag time y un tiempo hasta el pico prolongados, lo que indica una formación retardada de trombina, mientras que su ETP puede ser menor, similar o ligeramente superior al de individuos sanos. También se ha observado de forma consistente una mayor resistencia a la PCA en sujetos con SAF. Los individuos con AL sin signos clínicos de SAF también presentan alteraciones en la GT similares a las descritas en pacientes con SAF. Una alta potencia del AL y un perfil antifosfolípido triple positivo amplifican las diferencias en el *lag time*, el tiempo al pico y, especialmente, aumentan la resistencia a la APC, aunque no se observan cambios en el ETP en ninguna de estas circunstancias[25].

Monitorización de la terapia anticoagulante

Los parámetros del TGA se ven afectados por todos los tratamientos anticoagulantes; en este sentido, esta técnica representa una herramienta poderosa para evaluar su efecto, ayudar a personalizar el tratamiento y optimizar la terapia antitrombótica, limitando el riesgo hemorrágico[2]. En relación con los antagonistas de la vitamina K (AVK), Brocal et al. informaron que el ETP, la altura del pico y el tiempo de inicio o *lag time* mostraron una alta correlación con el índice internacional normalizado (INR)[26]. Además, los pacientes tratados con AVK ingresados en urgencias por sangrado presentaron valores de ETP más bajos que aquellos ingresados por otras causas, con un INR similar[24]. En cuanto a los anticoagulantes orales directos (ACOD), Metze et al. demostraron que la generación de trombina se mantiene reducida 12 horas después de la administración del fármaco[27]. Asimismo, el TGA se ha utilizado para determinar el efecto anticoagulante residual en niveles bajos del fármaco[28]. Mientras que dabigatran aumenta el tiempo de inicio, apixaban y rivaroxaban disminuyen la altura del pico y el ETP. Además, los niveles plasmáticos de los ACOD no se correlacionaron con los parámetros del TGA[24]. Por último, en pacientes tratados con heparina, el TGA mostró valores de ETP más bajos tras la administración del fármaco frente a los valores basales[24]. No obstante, el TGA parece insuficientemente sensible a concentraciones bajas de heparina de bajo peso molecular[29].

Enfermedad cardiovascular

La trombina desempeña un papel clave en la fisiopatología cardiovascular, y su generación puede verse influida por diversos factores como la aterosclerosis y otras afecciones cardiovasculares. Berntorp y Salvagno demostraron que los pacientes con infarto agudo de miocardio generan trombina en mayor cantidad, más precozmente y más rápido, lo que refleja un estado de hipercoagulabilidad. Además, propusieron que el TGA podría ser útil para guiar la terapia, intensificando el tratamiento en aquellos con persistencia de una altura de pico elevada a lo largo del tiempo[9].

Investigación en cáncer

Los pacientes con cáncer presentan con frecuencia un riesgo elevado de eventos trombóticos, en parte debido a la actividad procoagulante del tumor. El riesgo global de TEV es variable y cambia dinámicamente a lo largo de la enfermedad. La generación de trombina (TG) se ha investigado como posible biomarcador de trombosis asociada al cáncer, así como indicador pronóstico de progresión de la enfermedad[22,30].

En relación con la trombosis asociada al cáncer, el estudio *Vienna Cancer and Thrombosis* mostró que aquellos que desarrollaron TEV presentaron niveles elevados de altura de pico, un área bajo la curva mayor, un índice de velocidad más alto y un tiempo al pico y tiempo de inicio más cortos. Al comparar los cuartiles de pico de trombina, los del cuartil superior tuvieron un mayor riesgo de trombosis durante el seguimiento. A los seis meses, la probabilidad de desarrollar una TEV fue del 11% en el cuartil superior frente al 4% en los de pico más bajo[31]. Asimismo, Norris et al. desarrollaron y validaron la puntuación Thrombogyn, capaz de predecir la aparición de TEV en pacientes con cáncer ginecológico dentro de los 24 meses posteriores a la estadificación del cáncer. El rendimiento de esta puntuación mejoró al incluir tanto el ETP como el Dímero D[32].

Entre las neoplasias hematológicas, se han publicado estudios en mieloma múltiple (MM) y leucemia linfoblástica aguda (LLA)[33-36]. Recientemente, un grupo español demostró que los pacientes con MM recién diagnosticado muestran una mayor generación de trombina

frente a controles sanos[33]. Generan un pico de trombina más alto, en menos tiempo y con resistencia a la inhibición por trombomodulina (TM). También se observó una disminución significativa del índice de velocidad (tras 1 ciclo) y de la altura del pico (tras 4 ciclos), junto con un aumento de la sensibilidad a la TM (tras 4 ciclos), indicativo de una reducción de la hipercoagulabilidad posterior al tratamiento[34]. Los niños con LLA presentan un mayor riesgo de TEV durante la terapia de inducción, sin que estos eventos sean predecibles mediante pruebas convencionales de coagulación. De manera notable, en aquellos que desarrollaron complicaciones trombóticas, Betticher et al. demostraron un ETP significativamente mayor en etapas tempranas (días 8-12), mucho antes de presentar clínica[35]. Tras la administración de asparaginasa pegilada, se han descrito valores de ETP aún más altos y una menor inhibición de la GT mediada por TM[36].

Cirrosis hepática

En un estudio publicado por Talon et al., ST-Genesia® detectó que, en general, los pacientes con cirrosis presentaban un fenotipo hipercoagulable (ETP elevado) en presencia de TM[37]. Además, Brodard et al. encontraron que mediciones más altas de rigidez hepática se correlacionaban con un aumento de la GT y con resistencia a la TM[38]. Es notable que los parámetros de ST-Genesia® mostraron una correlación más fuerte con la rigidez hepática que los obtenidos con ensayos CAT, lo que sugiere que ST-Genesia® podría identificar de manera más eficaz un estado procoagulante en pacientes cirróticos[38]. Finalmente, otro estudio informó que la inhibición de la GT mediada por TM estaba significativamente disminuida en pacientes con cirrosis hepática en comparación con donantes sanos, y también en los pacientes Child-Pugh B y C en comparación con los Child-Pugh A[39].

Investigación en tromboinflamación

Investigaciones recientes han destacado la compleja interacción entre trombosis e inflamación, conocida como tromboinflamación. En pacientes con COVID-19, los estudios que evaluaron el TGA han mostrado resultados dispares. Algunos demostraron una generación de trombina hipercoagulable, más pronunciada en los pacientes más graves[40], mientras que otros informaron que el TGA no pudo predecir la supervivencia ni los eventos trombóticos en pacientes hospitalizados[41]. Finalmente, se ha descrito una menor inhibición del ETP mediada por TM en pacientes con síndrome post-COVID en comparación con controles sanos[42].

Ventajas y limitaciones de esta nueva tecnología

Ventajas

El TGA ofrece una visión más holística del proceso de coagulación en comparación con las pruebas estándar, reflejando tanto las actividades procoagulantes como anticoagulantes como consecuencia de un estado de hemostasia desequilibrado, lo que lo hace útil en el diagnóstico de diversos trastornos. Representa mejor la hemostasia *in vivo* que las técnicas tradicionales[22].

La automatización garantiza que los resultados sean comparables entre distintos centros y facilita la estandarizaciónde las técnicas. Actualmente, los TGA son fáciles de usar y accesibles, requiriendo pocas habilidades. Además, esto hace que los métodos sean más accesibles para los laboratorios rutinarios, y no solo para la investigación[4].

Cuando se incorporan en la práctica clínica, pueden ayudar a personalizar los tratamientos tanto en trastornos hemorrágicos como trombóticos.

Limitaciones

Hasta la fecha, existe una falta de estandarización, no solo en los reactivos y protocolos, sino también en la variabilidad preanalítica, aunque la ISTH y los fabricantes están realizando grandes esfuerzos para resolver este problema[4,10,12]. Además, las variaciones en las técnicas y reactivos pueden dificultar la interpretación de los resultados, ya que la presencia de inhibidores o activadores de la coagulación puede diferir[12].

Conclusiones

El TGA es una herramienta poderosa para evaluar la función de la coagulación de manera integral. Ofrece información valiosa, especialmente en pacientes con trastornos complejos de coagulación o bajo tratamiento anticoagulante. Aunque presenta claras ventajas en términos de sensibilidad y profundidad de información, su complejidad, costo y la necesidad de conocimiento especializado pueden limitar su uso generalizado. A medida que mejoren la tecnología y la estandarización, se espera que el TGA se integre progresivamente en la práctica clínica, mejorando los

abordajes diagnósticos y terapéuticos de los trastornos de la coagulación en los próximos años.

Sumario

A. Aplicaciones clínicas

A.1- El TGA permite detectar alteraciones de la coagulación no evidentes en las pruebas convencionales y orienta el tratamiento individualizado, AQ10 AQ11 especialmente en pacientes que requieren agentes bypass o emicizumab. Recomendación: El TGA puede utilizarse para la evaluación del riesgo hemorrágico en pacientes con hemofilia, incluidos aquellos con inhibidores.

A.2- El TGA puede poner de manifiesto alteraciones en el potencial de trombina no identificables mediante pruebas tradicionales, mejorando así el rendimiento diagnóstico. Recomendación: El TGA puede emplearse en la evaluación de trastornos hemorrágicos diagnosticados y no diagnosticados.

A.3- El TGA proporciona información detallada sobre la dinámica de generación de trombina, como el aumento del ETP y la resistencia a la APC, lo cual contribuye a la estratificación del riesgo. Recomendación: El TGA puede utilizarse en la valoración de estados de hipercoagulabilidad en el contexto de trombofilia, favoreciendo la estratificación del riesgo.

A.4- El TGA con trombomodulina (TM) presenta una correlación superior con la rigidez hepática y permite detectar resistencia a la TM, un marcador de riesgo protrombótico. Recomendación: El TGA puede emplearse para evaluar el estado de coagulación en la cirrosis hepática, con especial atención al componente mediado por TM.

B. Automatización y estandarización

B.1- Estos sistemas disminuyen el error humano, aumentan la reproducibilidad y facilitan una interpretación estandarizada de los datos. Recomendación: Se recomienda emplear, con prioridad, dispositivos de TGA totalmente automatizados en el ámbito clínico.

B.2- Las condiciones estandarizadas permiten la comparación intercentros. Recomendación: Utilizar preincubación, análisis por duplicado/triplicado y plasmas de control para mejorar la robustez del ensayo.

B.3- El procesado y la preparación estandarizados de las muestras reducen la variabilidad intralaboratorio y mejoran la fiabilidad de los datos. Recomendación: Seguir las directrices de la ISTH relativas al control de calidad preanalítico y analítico, incluyendo PPP y tubos con citrato.

C. Consideración global

C.1- El TGA permite monitorizar tanto la actividad procoagulante como la anticoagulante, aportando una visión integral del equilibrio hemostático. Recomendación: El TGA puede considerarse un nuevo ensayo global de la coagulación en la práctica del laboratorio clínico para la evaluación de la hemostasia.

Grupo de generación de trombina: L. Baère de Faria-Ricca-Gonçalves, C. Aguilar-Franco, N. Vilalta-Sepo, M.D. Llobet-Lorente, A. Marco-Rico, D.J. Gonçalves-Ferreira, S. Pereira-Borges-Lopes, J.B. de Barros-Soeiro Mariano-Pego, P. Marco Vera, Á. Bernardo-Gutiérrez, A. Moscardó, S. Bonanad, I. Gutiérrez-Jomarrón, S. Marcellini-Antonio, J.M. Bastida-Bermejo, S. Ortegón-Alcaide, G. Simona-Ene, N. Butta-Col, A. Caro, I. Fernandez-Bello, P. Medina-Badenes.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

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

Referencias

1. Tripodi A, Clerici M, Scalambrino E, Peyvandi F. Thrombin generation assays: what are the current clinical applications? Semin Thromb Hemost. 2025;(7).
2. Tripodi A. Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory. Clin Chem. 2016;62:699-707.
3. Hemker HC. Recollections on thrombin generation. J Thromb Haemost. 2008;6:219-26.

4. Depasse F, Binder NB, Mueller J, Wissel T, Schwers S, Germer M, et al. Thrombin generation assays are versatile tools in blood coagulation analysis: a review of technical features, and applications from research to laboratory routine. J Thromb Haemost. 2021;19:2907-17.
5. Paulssen MM, Kolhorn A, Rothuizen J, Planje MC. An automated amidolytic assay of thrombin generation: an alternative for the prothrombin-time test. Clin Chim Acta. 1979;92:465-8.
6. Castoldi E, Rosing J. Thrombin generation tests. Thromb Res. 2011;127:S21-5.
7. Devreese K, Wijns W, Combes I, Vankerckhoven S, Hoylaerts MF. Thrombin generation in plasma of healthy adults and children: chromogenic versus fluorogenic thrombogram analysis. Thromb Haemost. 2017;98:600-13.
8. Larsen JB, Hvas AM. Thrombin: a pivotal player in hemostasis and beyond. Semin Thromb Hemost. 2021;47:759-74.
9. Berntorp E, Salvagno GL. Standardization and clinical utility of thrombin-generation assays. Semin Thromb Hemost. 2008;34:670-82.
10. Haisma B, Schols SE, Van Oerle RG, Verbeek-Knobbe K, Hellenbrand D, Verwoerd EJ, et al. Comparative analysis of thrombin generation platforms for patients with coagulation factor deficiencies: a comprehensive assessment. Thromb Res. 2024;240:109045.
11. Douxfils J, Morimont L, Bouvy C, de Saint-Hubert M, Devalet B, Devroye C, et al. Assessment of the analytical performances and sample stability on ST genesia system using the STG-DrugScreen application. J Thromb Haemost. 2019;17:1273-87.
12. Ninivaggi M, De Laat-Kremers R, Tripodi A, Wahl D, Zuily S, Dargaud Y, et al. Recommendations for the measurement of thrombin generation: communication from the ISTH SSC subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies. J Thromb Haemost. 2021;19:1372-8.
13. Perrin J, Depasse F, Lecompte T, French-speaking CAT group and Under the Aegis of GEHT, French-speaking CAT Group (All in France Unless Otherwise Stated), French-speaking CAT Group all in France Unless Otherwise Stated. Large external quality assessment survey on thrombin generation with CAT: further evidence for the usefulness of normalisation with an external reference plasma. Thromb Res. 2015;136:125-30.
14. Ninivaggi M, de Laat-Kremers RM, Carlo A, de Laat B. ST Genesia reference values of 117 healthy donors measured with STG-BleedScreen, STG-DrugScreen and STG-ThromboScreen reagents. Res Pract Thromb Haemost. 2021;5:187-96.
15. Calzavarini S, Brodard J, Quarroz C, Maire L, Nützi R, Jankovic J, et al. Thrombin generation measurement using the ST genesia thrombin generation system in a cohort of healthy adults: normal values and variability. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3:758-68.
16. Carlo A, Yan Q, Ten Cate H, De Laat-Kremers R, De Laat B, Ninivaggi M. Semi-automated thrombin dynamics applying the ST genesia thrombin generation assay. Front Cardiovasc Med. 2022;9:912433.
17. Kristensen SR, Nybo J, Pedersen S. Thrombin generation measured on ST genesia, a new platform in the coagulation routine lab: assessment of analytical and between-subject variation. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6:e12654.
18. Gassiot S, Ruiz-Llobet A, Suleman W, Sarrate E, Berrueco R. Thrombin generation in children using ThromboScreen reagent kit with ST Genesia-A pilot study. Int J Lab Hematol. 2021;43:1612-9.
19. Modi Omasombo N, Demulder A, Rozen L. Evaluation of the analyzer ST genesia. Ann Biol Clin (Paris). 2022;80:148-55.
20. Bernardo Á, Caro A, Martínez-Carballeira D, Corte JR, Vázquez S, Palomo-Antequera C, et al. Applicability of the thrombin generation test to evaluate the hemostatic status of hemophilia a patients in daily clinical practice. J Clin Med. 2022;11:3345.
21. Bowyer AE, Maclean RM, Kitchen S. The combination of emicizumab and recombinant factor VIII in plasma: which assays can we use for accurate measurement? Int J Lab Hematol. 2023;45:368-76.
22. Binder NB, Depasse F, Mueller J, Wissel T, Schwers S, Germer M, et al. Clinical use of thrombin generation assays. J Thromb Haemost. 2021;19:2918-29.
23. Cornette M, Monteyne T, De Kesel PM, Devreese KM. Thrombin generation measured by two platforms in patients with a bleeding tendency. J Thromb Haemost. 2021;19:1460-71.
24. Valke LL, Rijpma S, Meijer D, Schols SE, van Heerde WL. Thrombin generation assays to personalize treatment in bleeding and thrombotic diseases. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1033416.
25. Velasco-Rodríguez D, Laso RV, García-Raso A, Mahíllo-Fernández I, Guzmán-López K, Martín-Herrero S, et al. Thrombin generation in subjects with lupus anticoagulant without prior thrombosis or gestational morbidities. Thromb Res. 2020;196:425-31.
26. Brocal I, Marco P, Lucas J, Verdú J, Tarín F. Thrombin generation test in patients under anticoagulant therapy with vitamin K antagonists. Thromb Haemost. 2009;101:594-5.
27. Metze M, Pfrepper C, Klöter T, Stöbe S, Siegemund R, Siegemund T, et al. Inhibition of thrombin generation 12 hours after intake of direct oral anticoagulants. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:610-8.
28. Pfrepper C, Metze M, Siegemund A, Klöter T, Siegemund T, Petros S. Direct oral anticoagulant plasma levels and thrombin generation on ST genesia system. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:619-27.
29. Vermeiren P, Vandevelde A, Peperstraete H, Devreese KM. Monitoring of heparin therapy beyond the anti-Xa activity assay: evaluation of a thrombin generation assay. Int J Lab Hematol. 2022;44:785-95.
30. Gomez-Rosas P, Pesenti M, Verzeroli C, Giaccherini C, Russo L, Sarmiento R, et al. Validation of the role of thrombin generation potential by a fully automated system in the identification of breast cancer patients at high risk of disease recurrence. TH Open. 2021;5:e56-65.
31. Ay C, Dunkler D, Simanek R, Thaler J, Koder S, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna cancer and thrombosis study. J Clin Oncol. 2011;29:2099-103.
32. Norris LA, Ward MP, O'Toole SA, Marchocki Z, Ibrahim N, Khashan AS, et al. A risk score for prediction of venous thromboembolism in gynecologic cancer: the Thrombogyn score. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:848-59.
33. Velasco-Rodríguez D, Martínez-Alfonzo I, Velasco-Valdazo AE, Revilla N, Mahíllo-Fernández I, Askari E, et al. Enhanced thrombin generation detected with ST-genesia analyzer in patients with newly diagnosed multiple myeloma. J Thromb Thrombolysis. 2023;55:464-73.
34. Velasco-Rodríguez D, Martínez-Alfonzo I, Velasco-Valdazo AE, Domingo-González A, Revilla N, Mahíllo-Fernández I, et al. Significant attenuation of fully automated thrombin generation in newly diagnosed multiple myeloma patients after induction therapy. J ThrombThrombolysis. 2025;58:467-80.
35. Betticher C, Calderara DB, Matthey-Guirao E, Gomez FJ, Aliotta A, Lemmel E, et al. Global coagulation assays detect an early prothrombotic state in children with acute lymphoblastic leukemia. J Thromb Haemost. 2024;22:2482-94.
36. Ruiz-Llobet A, Gassiot S, Sarrate E, Zubicaray J, Rives S, Suleman W, et al. Thrombin generation profile using ST-genesia after PEG-asparaginase in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Thromb Haemost. 2024;124:973-85.
37. Talon L, Sinegre T, Lecompte T, Pereira B, Massoulié S, Abergel A, et al. Hypercoagulability (thrombin generation) in patients with cirrhosis is detected with ST-genesia. J Thromb Haemost. 2020;18:2177-90.
38. Brodard J, Calzavarini S, Quarroz C, Berzigotti A, De Gottardi A, Angelillo-Scherrer A. Resistance to thrombomodulin correlates with liver stiffness in chronic liver disease a prospective single-center cohort study. Thromb Res. 2021;207:40-9.
39. Zermatten MG, Fraga M, Calderara DB, Aliotta A, Moradpour D, Alberio L. Biomarkers of liver dysfunction correlate with a prothrombotic and not with a prohaemorrhagic profile in patients with cirrhosis. JHEP Rep. 2020;2(4):100120.
40. Buffart B, Demulder A, Fangazio M, Rozen L. Global hemostasis potential in COVID-19 positive patients performed on St-genesia show hypercoagulable state. J Clin Med. 2022;11:7255.
41. Gris JC, Guillotin F, Dos Santos TP, Chéa M, Loubet P, Laureillard D, et al. Prognostic value of an automated thrombin generation assay in COVID-19 patients entering hospital: a multicentric, prospective observational study. Thromb Res. 2023;222:85-95.
42. Muys M, Demulder A, Besse-Hammer T, Ghorra N, Rozen L. Exploring hypercoagulability in post-COVID syndrome (PCS): an attempt at unraveling the endothelial dysfunction. J Clin Med. 2025;14:789.

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Evaluación del riesgo cardiovascular en contexto de trombocitopenia inmunitaria con uso de inteligencia artificial generativa básica: experiencia de un centro

Cardiovascular risk assessment in the context of immune thrombocytopenia using basic generative artificial intelligence: a single-center experience

Laura Del Estal-Jiménez, Carmen Rodríguez-Esteban, Raquel Iglesias-Varela, Raquel Ocampo-Martínez y Manuel Rodríguez-López*

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

Resumen

Introducción: *La trombocitopenia inmunitaria primaria (PTI, por púrpura trombocitopénica idiopática) es un trastorno autoinmunitario que provoca un desequilibrio entre la producción y la destrucción de plaquetas, con mayor prevalencia en adultos mayores y diferencias según sexo y edad. En edades avanzadas, la PTI tiende a ser más crónica, con menos remisión espontánea y mayor riesgo de neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunitarias.* **Objetivo:** *Evaluar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en una cohorte de pacientes adultos con PTI como parte de su atención integral.* **Material y método:** *Se evalúan con el uso de inteligencia artificial para extracción de resultados los FRCV en 55 pacientes con PTI, una edad media de 65,1 años y similar distribución por sexo.* **Resultados:** *Aunque se observa una prevalencia moderada de FRCV, las diferencias por sexo y edad no fueron estadísticamente significativas en la mayoría de las variables, salvo en hipertensión arterial y dislipidemia, que fueron más frecuentes en mayores de 65 años. El uso de agonistas de los receptores de la trombopoyetina fue elevado, y mayor en los hipertensos, aunque sin razones concluyentes. Por otro lado, los pacientes mayores y con más FRCV suelen recibir anticoagulantes. La cohorte presenta un riesgo cardiovascular de moderado a alto, pero el análisis está limitado por el tamaño muestral y la falta de datos longitudinales.* **Conclusiones:** *Es necesario un enfoque integral para manejar los FRCV en los pacientes con PTI, priorizando el control de la comorbilidad. Se necesitan estudios más amplios y ajustados para validar estos hallazgos y fortalecer su aplicabilidad clínica.*

Palabras clave: *Trombocitopenia inmunitaria primaria. Factores de riesgo cardiovascular. Agonistas de los receptores de la trombopoyetina. Antiagregación. Anticoagulación. Inteligencia artificial.*

Abstract

Introduction: *Primary immune thrombocytopenia (ITP, immune thrombocytopenic purpura) is an autoimmune disorder causing an imbalance in platelet production and destruction, with higher prevalence in older adults and variations by sex and age. In advanced ages, ITP tends to be more chronic, with lower spontaneous remission and increased risk of hematological neoplasms and autoimmune diseases.* **Objective:** *To evaluate cardiovascular risk factors (CVRF) in a cohort of adult patients with*

***Correspondencia:**
Laura Del Estal-Jiménez
E-mail: Laura.Del.Estal.Jimenez@sergas.es

Fecha de recepción: 04-12-2024
Fecha de aceptación: 11-06-2025
DOI: 10.24875/RHT.24000011

Disponible en línea: 10-12-2025
Hemost Trombos. 2025;2(4):138-144
www.revistahemostasiaytrombosis.com

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

ITP as part of their comprehensive care. **Material and method:** *CVRF were assessed in 55 patients with primary immune thrombocytopenia, mean age 65.1 years and similar distribution by sex.* **Results:** *Although a moderate prevalence of CVRF was observed, sex and age differences were not statistically significant for most variables, except for hypertension and dyslipidemia, which were more frequent in patients over 65 years. The use of thrombopoietin receptor agonists was high, especially among hypertensive patients, though without conclusive reasons. Older patients with more CVRF often received anticoagulants. The cohort showed a moderate to high cardiovascular risk; however, the analysis is limited by sample size and lack of longitudinal data.* **Conclusions:** *An integrated approach is necessary to manage CVRF in patients with ITP, prioritizing comorbidity control. Larger, well-designed studies are needed to validate these findings and enhance their clinical applicability.*

Keywords: *Primary immune thrombocytopenia. Cardiovascular risk factors. Thrombopoietin receptor agonists. Antiplatelet therapy. Anticoagulation.*

Introducción

La trombocitopenia inmunitaria primaria (PTI, por púrpura trombocitopénica idiopática) es un trastorno de carácter autoinmunitario causado por un desequilibrio entre la producción y la destrucción de las plaquetas. La prevalencia de la PTI es de 9,5 casos por 100.000 adultos, con una incidencia de 3,3 por 100.000 adultos y año, que aumenta con la edad[1], sin diferencias entre sexos, excepto entre los 30 y 60 años, que es más prevalente en las mujeres[2]. En mayores de 70 años, afecta predominantemente a los varones. Presenta mayor mortalidad en edades avanzadas, pero su prevalencia es tres veces mayor que en los adultos más jóvenes. En adultos, la PTI primaria supone el 80% de los casos, y en el 20% restante es secundaria a otras patologías.

En edades avanzadas, en comparación con niños y adultos jóvenes, tiende a ser más crónica, con menor probabilidad de remisión espontánea y riesgo de evolución a otros cuadros, con más incidencia de neoplasias hematológicas como linfomas y leucemias (aumento del riesgo de 6 y 20 veces, respectivamente)[3] y mayor predisposición a enfermedades autoinmunitarias.

Desde hace tiempo se reconoce un mayor riesgo de trombosis en los pacientes con PTI en comparación con la población general[4]. Sin embargo, se sabe poco sobre los factores de riesgo de trombosis en la PTI, excepto la esplenectomía. Algunos estudios, como el de Lambert et al.[5], reportan factores de riesgo comunes a los de la población general. También, como en el registro RIETE[6], se señala la importancia de un enfoque personalizado, atendiendo a la edad del paciente y los riesgos hemorrágicos o trombóticos. Además, se hace énfasis en el adecuado control de la comorbilidad, dado que esta influye significativamente en el seguimiento y el devenir clínico de los pacientes.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en una cohorte de pacientes adultos con PTI como parte de su atención integral.

Método

Se procedió a la recogida retrospectiva de datos demográficos y clínicos de la historia clínica electrónica de 55 pacientes adultos seguidos en una consulta de PTI en un centro de tercer nivel. Las variables fueron edad, sexo, tratamiento actual, tipo y línea de tratamiento, FRCV y antecedente de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), infarto agudo de miocardio, accidente isquémico transitorio o fibrilación auricular (FA), coincidiendo o no con el tratamiento de su enfermedad (tratamiento antiagregante o anticoagulante oral). Se procedió al análisis de los datos con el uso de ChatGPT4o (OpenAI®), el cual propone los análisis estadísticos a efectuar conforme a los datos de la cohorte. Además, los resultados se compararon con los de otros estudios similares reportados en la literatura[7].

Resultados

El estudio incluye 55 pacientes con un edad media de 65,1 años (± 20,47), de los cuales 30 son varones (51,92%) con una edad media de 61,74 años (± 22,5 años) y 25 son mujeres (48,08%) con una edad media de 69,8 años (± 17,87 años) (edad promedio similar en ambos sexos; p = 0,161, prueba t de Student). Esta cohorte es razonablemente representativa de la distribución por sexo en cohortes mixtas de PTI. La edad media de los pacientes incluidos en el registro RIETE[6] es de 67 años, con una desviación estándar de 17 años, sin ser estadísticamente significativa la diferencia (p = 0,41, prueba t de Student). En unas cohortes sueca y francesa[7], la edad media es ligeramente inferior: 57,9 años (± 20,8) para los suecos y 57,4 años (± 21,7) para los franceses. Con la prueba t de Student se observa que la diferencia en cuanto a edad entre

Tabla 1. Resultados por variable y sexo

Variables	Hombres	Mujeres	p	Significativo
Edad (promedio)	62,5 años	67,3 años	0,0432	Sí
Factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión arterial	22,2%	24%	0,879	No
Dislipidemia	22,2%	24%	0,879	No
Diabetes *mellitus*	18,52%	20%	0,892	No
Tabaquismo	10%	5%	1,000	No
Sobrepeso	15%	20%	1,000	No
Obesidad	10%	25%	0,246	No
Línea de tratamiento				
Primera línea	45%	55%	0,321	No
Segunda línea	30%	25%	0,428	No
Tercera o más líneas	25%	20%	0,392	No
Uso de agonistas				
Sí	40%	45%	0,211	No
No	35%	30%	0,334	No
Otros	25%	20%	0,452	No

nuestra serie y las cohortes sueca y francesa[7] es estadísticamente significativa ($p < 0,05$), condicionado probablemente por el diferente tamaño muestral (n = 3159 en Suecia y n = 3594 en Francia), si bien no hay diferencias en cuanto a la edad al compararlo con el del registro RIETE[6] (n = 100.000).

Para la comparación por sexos, dado el pequeño número de casos, se usan el test exacto de Fischer y la prueba t de Student. La única diferencia significativa entre sexos es la edad promedio ($p = 0,043$); para los demás ítems, las diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 1). Llama la atención la inusual igual prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia (DLP) en ambos sexos. En comparación con el registro RIETE[6] no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los sexos en cuanto a edad ($p = 0,211$ para varones y $p = 0.441$ para mujeres, prueba t de Student para dos muestras independientes).

Las diferencias en la prevalencia de FRCV entre hombres y mujeres son mínimas. Las cohortes sueca y francesa[7] presentan una edad promedio más baja y una prevalencia de HTA mayor, aunque las diferencias específicas por sexo no se detallan. La prevalencia de HTA es del 44,3% en los suecos y del 48,1% en los franceses[7], siendo la diferencia observada con nuestra serie (23,1%) estadísticamente significativa ($p = 0,0004$ para la cohorte sueca y $p = 0,00005$ para la cohorte francesa), probablemente por diferencias reales en la población de estudio o en los criterios de inclusión. La diferencia con el registro RIETE[6] (50% con HTA) también es estadísticamente significativa ($p = 0,000062$, prueba Z). Es posible que las diferencias observadas se deban a distintos factores, como el tamaño muestral, la población incluida o la definición de HTA en los distintos estudios.

Para el análisis por grupos de edad (mayores o menores de 65 años), se aplica el test exacto de Fischer. Las diferencias significativas se observaron en HTA ($p = 0,006$; mayor frecuencia en > 65 años). La DLP y la diabetes *mellitus* (DM) son significativamente más prevalentes en > 65 años en comparación con < 65 años ($p = 0,0064$ y $p = 0,0035$, respectivamente). Los resultados sugieren una asociación importante entre la edad y estos factores, ya conocida en la población general. En las demás variables analizadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad (Tabla 2). En relación a los resultados reportados por el registro RIETE[6], no se observan diferencias estadísticamente significativas en estas variables para los pacientes > 65 años (para HTA $p = 0.23$, para DM $p = 0,27$ y para DLP $p = 0,26$, prueba Z para la comparación de dos proporciones independientes).

En cuanto al uso de agonistas de los receptores de la trombopoyetina (TPO-RA), en nuestra serie 15 de los 55 pacientes no los reciben; de estos, 4 reciben corticoterapia y los otros 11 o bien están en remisión parcial o completa tras un tratamiento de primera línea o no han recibido tratamiento previo. Del total de los pacientes, 40 están en tratamiento con algún TPO-RA, pero solo 38 en tratamiento activo en este momento; 3 reciben o han recibido TPO-RA en primera línea (uno ha

Tabla 2. Resultados por variable y edad

Variable	> 65 años (%)	≤ 65 años (%)	p	Significativo
Hipertensión arterial	57,14	0	0,006	Sí
Dislipidemia	45,83	5,88	0,0064	Sí
Diabetes *mellitus*	34,48	0	0,035	Sí
Tabaquismo	10	15	0,715	No
Sobrepeso	15	25	0,231	No
Obesidad	20	30	0,398	No
Uso de agonistas	50	45	0,342	No
1.ª línea	45	40	0,521	No
2.ª línea	30	35	0,692	No
3.ª línea o más	25	25	1	No

Tabla 3. Comparación de los factores demográficos y clínicos en relación a los agonistas de los receptores de la trombopoyetina

Variables	Romiplostim	Avatrombopag/ eltrombopag	p
Edad (promedio)	65,4 años	63,2 años	0,092
Sexo (hombres)	55,0%	50,0%	0,421
Hipertensión arterial	60,0%	45,0%	0,032
Dislipidemia	30,0%	35,0%	0,498
Diabetes *mellitus*	20,0%	25,0%	0,567
Tabaquismo	10,0%	5,0%	0,715
Sobrepeso	25,0%	20,0%	0,789
Obesidad	20,0%	30,0%	0,398
1.ª línea	40,0%	50,0%	0,211
2.ª línea	35,0%	30,0%	0,398
3.ª línea o más	25,0%	20,0%	0,452

alcanzado remisión completa tras 7 meses con avatrombopag), 25 en segunda línea, 5 en tercera línea y 7 en cuarta línea o posterior. De los 38, 16 (42,11%) reciben agonistas orales y 22 (57,89%) agonista subcutáneo (en total, 10 avatrombopag, 23 romiplostim y 5 eltrombopag). La prevalencia de uso de agonistas en nuestra cohorte es superior a la de las cohortes sueca (4,8% del total de pacientes) y francesa (10,4%)[7]. Esto podría ser por diferencias en la práctica clínica, la facilidad de acceso a estos tratamientos o las características específicas de los pacientes incluidos en los estudios, incluyendo el tamaño muestral. En nuestra cohorte, un porcentaje importante de pacientes están en segunda línea de tratamiento o posterior (80%), dato no desglosado en las cohortes sueca y francesa[7]. Finalmente, las características clínicas y la situación del paciente (gravedad de la enfermedad, historial de tratamientos) podrían ser distintas.

En nuestro trabajo no se advierten diferencias en cuanto a tendencia de uso de uno u otro agonista, y tampoco por edad (p = 0,342) o sexo (p = 0,334). Cabe señalar el mayor uso del TPO-RA subcutáneo, romiplostim[8], en comparación con los agonistas orales, lo cual puede deberse, en algunos casos, a su llegada más temprana al mercado y al programa de administración ambulatoria impulsado desde el servicio de farmacia con el apoyo de la Dra. Elsa López Ansoar. No es posible comparar este dato con las cohortes sueca y francesa[7], porque no indican el porcentaje de uso de cada fármaco y porque el avatrombopag[9] no estaba comercializado en ese momento, y como es sabido, este último consigue subsanar algunas limitaciones que presenta el primer TPO-RA oral, eltrombopag[10], y que pudieran inclinar la prescripción hacia el agonista subcutáneo. Al analizar las características de los pacientes que usan uno u otro agonista en nuestra serie, la única variable con significación estadística es la HTA: hay mayor uso de romiplostim en los pacientes con HTA (60% frente a 45%; p = 0,032). El porqué de este mayor uso pudiera deberse a las razones antes mencionadas, ya que no existe una razón científica que justifique un mayor uso en esos pacientes en comparación con los otros grupos. Las diferencias en otras variables no son estadísticamente significativas (p > 0,05) (Tabla 3).

En relación con el uso de antiagregantes, 13 de los 55 pacientes están en profilaxis con antiagregación oral simple: 2 en profilaxis secundaria y 11 en profilaxis primaria. Los resultados del análisis van en línea con los hallazgos de las publicaciones revisadas, en particular en términos de factores de riesgo, perfil de pacientes tratados y desafíos en el manejo de tratamientos antiagregantes en poblaciones vulnerables. El 23,6% de nuestros pacientes están con antiagregación, frente al 28,6% en la cohorte sueca y el 20,9% en la francesa[7]. Se observa que son más las mujeres que usan antiagregantes como ácido acetilsalicílico, dato reflejado en otras publicaciones que subrayan diferencias de género en cuanto a incidencia y manejo de enfermedades

cardiovasculares[11], y en pacientes mayores de 65 años[5,11].

Al analizar el uso de antiagregantes, las únicas variables que presentan diferencia estadísticamente significativa (test exacto de Fischer) son el sexo (p = 0,021) y la edad (p = 0,044). Las diferencias entre mujeres y hombres, así como entre > 65 años y ≤ 65 años, son estadísticamente significativas, lo que sugiere una composición distinta de la población según estas variables, mientras que ninguno de los FRCV evaluados (HTA, DLP, DM, tabaquismo, sobrepeso y obesidad) muestra diferencias estadísticamente significativas en esta cohorte, ni tampoco por línea de tratamiento o tipo de tratamiento (agonista frente a no agonista).

Con respecto a la anticoagulación, 12 de los 55 pacientes están bajo tratamiento anticoagulante oral (21,8%). De estos, 5 reciben anticoagulantes orales de acción directa y 7 antivitamina K; en 2 casos, por evento tromboembólico (ETEV) estando recibiendo TPO-RA y con otros FRCV, como obesidad, tabaquismo o presencia de anticoagulante lúpico positivo. Los restantes están con tratamiento anticoagulante, 1 por ETEV (no relacionada con el agonista) y 9 por FA (16,36%). Esta prevalencia de FA es mayor que la reportada en España en población general, probablemente por las características de los pacientes de la cohorte analizada (por ejemplo, mayor edad, más FRCV, etc.) que predisponen a ella. En España, en los mayores de 40 años la prevalencia de FA puede ser > 4%, y en los mayores de 65 años se estima en un 4-9%, dependiendo de los estudios[12]. Podría influir también el pequeño tamaño de nuestra cohorte, que no representaría adecuadamente a la población general, por lo que la prevalencia calculada no reflejaría los valores generales reportados en otros estudios.

De los pacientes con anticoagulantes, 5 son mujeres, y de ellas, 4 reciben la anticoagulación por FA y 1 por ETEV (con anticoagulante lúpico positivo y tratamiento con TPO-RA oral en quinta línea); de los 7 varones, 2 la reciben por ETEV (1 en tratamiento con TPO-RA subcutáneo y 1 con dexametasona en el momento del evento, ambos con otros FRCV) y 5 por FA (solo dos detectadas durante el tratamiento con TPO-RA, oral o subcutáneo). Por otro lado, la prevalencia de FA en el registro RIETE[6] es del 10%, sin diferencia estadísticamente significativa con nuestra pequeña cohorte (p = 0,116, prueba Z).

Para comparar los pacientes con antiagregación y anticoagulación, y evaluar si hay diferencias estadísticamente significativas, se utiliza una tabla de contingencia que incluye los porcentajes de las cohortes para cada grupo y se aplica un test exacto de Fischer para verificar la independencia de los factores categóricos (edad, HTA, DLP, etc.). En relación a la edad, la mayor proporción de pacientes con anticoagulación se encuentra en el grupo de > 65 años, mientras que con antiagregación hay una mayor representación de ≤ 65 años, lo que sugiere una tendencia hacia el uso de anticoagulantes en los pacientes mayores, posiblemente por la mayor prevalencia de FA y de eventos trombóticos. Al evaluar los FRCV, los pacientes con anticoagulación muestran porcentajes más altos de HTA, DLP y obesidad, lo cual podría estar asociado con su indicación clínica para anticoagulación, mientras que aquellos con antiagregación tienen un porcentaje más alto de tabaquismo, que podría reflejar estrategias preventivas en enfermedades cardiovasculares. Con el test de Fisher, para la edad se observan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con anticoagulación y con antiagregación, tanto en los de edad ≤ 65 años como en los > 65 años (p = 0,0432 para ≤ 65 años y p = 0,0237 para > 65 años). En relación a la HTA y la DLP, las diferencias son altamente significativas entre los dos grupos, reflejando distintos perfiles de riesgo cardiovascular (para HTA p = $4{,}004 \times 10^{-15}$ y para DLP p = $1{,}517 \times 10^{-10}$). En cuanto a la DM, no hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (p = 0,4985), igual que para la obesidad y el tabaquismo (p = 0,2462 y p = 1, respectivamente). Para el sobrepeso, podría haber una tendencia hacia una diferencia significativa entre los grupos (p = 0,0594).

Nuevamente, las diferencias observadas podrían ser consecuencia de una combinación de distintos factores: las características de las poblaciones estudiadas y el tamaño muestral, las distintas prácticas clínicas, la dieta, el tabaquismo, la actividad física, los métodos de recolección de datos, etc. Estas variaciones subrayan la importancia de considerar el contexto en la interpretación de los datos clínicos y epidemiológicos.

Los pacientes con antiagregación o anticoagulación usuarios de TPO-RA tienen una prevalencia significativamente mayor de HTA en comparación con aquellos que no reciben antiagregación ni anticoagulación (39,13% frente a 18,75%), si bien la diferencia no es estadísticamente significativa (p = 0.175, test exacto de Fischer). El sobrepeso es prevalente entre los pacientes con HTA que reciben antiagregación o anticoagulación y que utilizan agonistas (100% de casos), pero no en aquellos que no reciben antiagregación o anticoagulación y están en tratamiento con estos fármacos, aunque la diferencia no tiene significación estadística (p < 0,05, test exacto de Fischer).

Para la obesidad no se advierten diferencias estadísticamente significativas en nuestra cohorte (p = 0,27, prueba χ^2), afectando al 10% de los varones y el 25% de las mujeres. En España, algún estudio[13] ha reportado que la prevalencia de obesidad en pacientes hipertensos era del 36,9%, y la diferencia entre sexos sí era estadísticamente significativa ($p = 1{,}14 \times 10^{-7}$), con mayor prevalencia de obesidad en las mujeres (40,3%) y con un incremento en la prevalencia de obesidad a medida que aumenta el índice de masa corporal en pacientes de mayor edad.

Conclusiones

Tras analizar con detalle los datos de nuestra serie, podríamos destacar la alta prevalencia de HTA (el FRCV más prevalente), probablemente por la frecuente existencia de comorbilidad cardiovascular en los pacientes con PTI de mayor edad. Otros FRCV, como la DLP, la DM, el sobrepeso y la obesidad, también están presentes, pero con menor prevalencia. La DLP es más frecuente en los pacientes que reciben anticoagulación, sin que se pueda establecer nexo causal, mientras que para el sobrepeso o la obesidad las diferencias entre subgrupos no son estadísticamente significativas. Los pacientes con anticoagulación presentan una mayor carga de FRCV (en especial HTA y DLP) en comparación con los que reciben antiagregación. Frente a las cohortes sueca y francesa, nuestra serie presenta una prevalencia de HTA más baja, lo cual podría deberse a una menor carga de comorbilidad en los pacientes de nuestra serie o a diferencias en la población incluida, los estilos de vida, el tipo de dieta o los programas de prevención desde atención primaria, entre otros, o simplemente al efecto del menor tamaño muestral. La mayor frecuencia de FA, junto con la prevalencia de HTA y de otros FRCV en nuestra serie, pone de manifiesto la importancia de monitorizar y tratar estas condiciones en los pacientes con PTI, especialmente en aquellos bajo terapia con TPO-RA o los tratados con anticoagulación o antiagregación, tal como señalan Lambert et al.[5] en su estudio. Hay que destacar que los pacientes tratados con agonistas no presentaron mayores eventos trombóticos, en concordancia con lo reportado en la literatura[13]. Esto resalta la importancia del manejo adecuado de los factores de riesgo trombótico, considerando el carácter protrombótico, y no solo hemorrágico, de la enfermedad[14]. Es imperativo un abordaje integral de los pacientes, en particular de los de mayor edad, con un adecuado control de los FRCV. Puede ser interesante adoptar estrategias de profilaxis primaria con antiagregación simple en pacientes seleccionados con alto riesgo cardiovascular, desde que el recuento plaquetario sea seguro y atendiendo al potencial riesgo trombótico (bajo) de muchos de los tratamientos empleados en la actualidad[5]. La prevalencia de FA observada, mayor que para la población general, sugiere una relación con la edad más que con la PTI, pero supone una complicación adicional para el tratamiento de la trombocitopenia, con más impacto en la carga asociada al tratamiento y a la labor asistencial.

Por último, las conclusiones se ven limitadas por la falta de datos longitudinales sobre el impacto de los FRCV en los desenlaces cardiovasculares. Hay que señalar que la comparación efectuada entre nuestra serie y las cohortes sueca y francesa, así como con los datos del registro RIETE, está condicionada por el diferente tamaño muestral que dificulta una comparación directa sin ajustes. Se requieren métodos estadísticos robustos (regresión ajustada o análisis ponderados) para poder efectuar comparaciones válidas de ciertas variables específicas. De forma global se podría decir que, de acuerdo con las directrices internacionales, herramientas como la escala SCORE y la carga observada de FRCV, la salud cardiovascular en la cohorte refleja un riesgo moderado a alto, condicionado por la coexistencia de múltiples FRCV y la edad de los pacientes. Sería útil efectuar estudios de ámbito nacional con el fin de realizar análisis más complejos, validar los hallazgos en cohortes independientes y poder comparar más directamente con otras cohortes internacionales de características similares (edad, gravedad de la PTI, etc.).

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de

inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. 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.
2. 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 Haemat. 2009;145:235-44.
3. Lozano ML, Sanz MA, Vicente V, coordinadores. Directrices de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2020. Disponible en: https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf.
4. Rodoghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? Am J Haematol. 2016;91:39-45.
5. 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.
6. 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.
7. Ekstrand C, Baricault B, Linder M, Lafaurie M, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and incidence of venous and arterial thrombosis in non-splenectomized immune thrombocytopenia adult patients in Sweden and France. Results from Two Nationwide Studies. Blood. 2017;130(Suppl 1):1040.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Romiplostim. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08497005/FT_08497005.html.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Avatrombopag. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/1191373/IPE_1191373.pdf.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Eltrombopag. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10612005/FichaTecnica_10612005.html.
11. Chandan JS, Thomas T, Lee S, Marshall T, Willis B, Nirantharakumar K, et al. The association between idiopathic thrombocytopenic purpura and cardiovascular disease: a retrospective cohort study. J Thromb Haemost. 2018;16:474-80.
12. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl. 2016;16(A):2-7.
13. Divisón Garrote JA, Alonso Moreno FJ, Prieto MA, Rama Martínez T, Durá Belinchon R, Beato Fernández P, et al. Prevalence of obesity in hypertensive subjects and its influence on the grade of blood pressure control. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2011;28:91-8.
14. Pascual-Izquierdo C, Sánchez-González B, Canaro-Hirnyk MI, García-Donas G, Menor-Gómez M, Gil-Fernández JJ, et al. Avatrombopag in immune thrombocytopenia: a real-world study of the Spanish ITP Group (GEPTI). Am J Hematol. 2024;99:2328-39.

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Efanesoctocog alfa: ¿un nuevo estándar para la profilaxis en hemofilia A?

Efanesoctocog alfa: a new standard for haemophilia A prophylaxis?

Manuel Rodríguez-López[1], Ramiro J. Núñez-Vázquez[2] y María T. Álvarez-Román[3]*

[1]Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra; [2]Unidad de Trombosis y Hemostasia, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; [3]Unidad de Trombosis y Hemostasia, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid. España

Resumen

La incorporación de nuevos productos de administración por vía subcutánea para la profilaxis en la hemofilia se ha centrado en la prevención del sangrado mediante la normalización de la generación de trombina. El emicizumab ha sido un cambio de paradigma, y aunque algunos expertos prefieren la profilaxis con factor de coagulación VIII (CFVIII), otros lo consideran como el tratamiento de referencia debido a su eficacia y seguridad. Los concentrados de CFVIII de vida media extendida han mejorado los tratamientos previos, pero su semivida limitada por el factor Von Willebrand ha restringido su efectividad. Los nuevos productos, como el efanesoctocog alfa, aprobado en 2023, ofrecen una vida media ultralarga, reduciendo la carga de tratamiento. Este producto, de origen recombinante, presenta modificaciones que prolongan su semivida plasmática y mejoran la generación de trombina. La eficacia clínica de la profilaxis semanal se ha puesto de manifiesto en los estudios XTEND-1 y XTEND-Kids, mostrando buenos resultados en cuanto a eficacia y tolerabilidad, con una baja incidencia de inhibidores. Las comparaciones indirectas sugieren que el efanesoctocog alfa podría ser superior al emicizumab en la profilaxis del sangrado en adultos y adolescentes sin inhibidor. En conclusión, el efanesoctocog alfa inaugura una nueva clase de CFVIII de vida ultra larga y ofrece una oportunidad terapéutica significativa para la hemofilia al normalizar la generación de trombina de manera fisiológica, aunque se requieren más estudios para evaluar su eficacia y seguridad en diferentes escenarios clínicos.

Palabras clave: *Profilaxis. Vida media ultralarga. Factor Von Willebrand. XTEN. Eficacia. Innovación.*

Abstract

The arrival of new subcutaneous products for prophylaxis in hemophilia has focused on preventing bleeding by normalizing thrombin generation. Emicizumab has been a paradigm shift, and while some experts prefer prophylaxis with coagulation factor VIII (CFVIII), others consider emicizumab as the reference treatment due to its efficacy and safety. CFVIII extended half-life concentrates have improved previous treatments, but their effectiveness has been limited by their half-life, restricted by von Willebrand factor. New products, such as efanesoctocog alfa, approved in 2023, offer an ultra-long half-life, reducing the treatment burden. This recombinant product presents modifications that extend its plasma half-life and improve thrombin generation. The clinical efficacy of weekly prophylaxis has been demonstrated in the XTEND-1 and XTEND-Kids studies, showing good results in efficacy and tolerance, with a low incidence of inhibitors. Indirect comparisons suggest that

***Correspondencia:**
Manuel Rodríguez-López
E-mail: totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 01-05-2024
Fecha de aceptación: 20-05-2024
DOI: 10.24875/RHT.M24000005

Disponible en línea: 23-07-2024
Hemost Trombos. 2025;2(4):145-150
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/).

efanesoctocog alfa could be superior to emicizumab in bleeding prophylaxis in adults and adolescents without inhibitors. In conclusion, efanesoctocog alfa inaugurates a new class of ultra-long half-life CFVIII, offering a significant therapeutic opportunity for hemophilia by normalizing thrombin generation in a physiological manner. However, more studies are needed to evaluate its efficacy and safety in different clinical scenarios.

Keywords: *Prophylaxis. Ultra-long half-life. Von Willebrand factor. XTEN. Efficacy. Innovation.*

Introducción

La incorporación al arsenal de terapias disponibles para la profilaxis de nuevos productos de administración por vía subcutánea no solo ha puesto el foco en el objetivo de mantener unos niveles valle mínimos de factor VIII del 3-5%[1], lo cual es importante, sino también en la prevención del sangrado mediante la normalización de la generación de trombina en los pacientes como ideal a perseguir. Si el objetivo de la hemostasia es generar trombina suficiente para formar un coágulo estable, en la hemofilia hay una generación reducida de la misma. La generación de trombina puede ser un marcador preciso de la tendencia hemorrágica de los pacientes[2], hecho que se pone de manifiesto con estas nuevas terapias de no reposición de factor. El impacto, por ejemplo, del emicizumab en la profilaxis del sangrado en la hemofilia A (HA) con o sin inhibidor es innegable[3]. El emicizumab ha supuesto un cambio de paradigma en la profilaxis y en la definición de esta. En la última edición de las guías de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), la profilaxis se define como «la administración de un agente o agentes hemostáticos con el fin de prevenir el sangrado»[1], y no se hace referencia específica a la administración de factor deficitario como en la segunda edición[4]. Esto ha generado un debate entre aquellos que, como Collins et al.[5], continúan considerando la profilaxis con factor de coagulación VIII (CFVIII) como de elección en la hemofilia[5], y otros, como Parnes[6], que postulan que a la luz de los resultados reportados con el uso del emicizumab «a los 2 años de seguimiento se confirma su seguridad y eficacia, y debería considerarse el tratamiento de referencia para la profilaxis de la HA grave en pacientes con y sin inhibidores».

Los concentrados de CFVIII de vida media extendida (EHL, *extended half-life*) para la HA han supuesto un avance en relación a los concentrados de vida media estándar, sin conseguir los resultados que, por ejemplo, se reportaron para sus homólogos en la hemofilia B. Los EHL-CFVIII consiguen prolongaciones de la semivida plasmática no más de 1,5-1,6 veces respecto al comparador, dada la limitación que comporta la unión al factor Von Willebrand (FvW), transportador del FVIII en la sangre, estabilizándolo e impidiendo su rápida degradación. Además, las reducciones del número de infusiones, salvo en casos raros y según con qué productos y en qué pacientes, no fueron más allá de un 30%, lo cual permite reducir la carga asociada al tratamiento, pero menos que lo deseable[7]. Por otro lado, los productos pegilados no cuentan con la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en pacientes ≤ 12 años de edad. Si bien conseguían una reducción de la tasa anualizada de sangrado (TAS) total, en profilaxis, estas oscilan entre 2 y 6 por año[7], dependiendo del producto. Desde el punto de vista de la inmunogenicidad, los resultados de los productos de cuarta generación, obtenidos a partir de una línea celular humana, como el efmoroctocog alfa, en pacientes no previamente tratados (PUP, *previously untreated patients*)[8], muestran una incidencia de inhibidores de alto título del 15,6%, similar a la encontrada con productos plasmáticos en el estudio SIPPET (18,6%)[9] y la menor jamás reportada hasta la fecha con productos de origen recombinante, a la par que el simoctocog alfa.

Efanesoctocog alfa: estructura y desarrollo clínico

En relación con los CFVIII, en febrero de 2023 la Food and Drug Administration aprobó el efanesoctocog alfa[10], inaugurando una nueva clase de CFVIII de vida media ultralarga que, si bien no evita la necesidad del uso de la vía intravenosa para su administración, sí reduce espectacularmente la carga asociada al tratamiento y, por ende, la carga asociada a la enfermedad. Se trata de un CFVIII deplecionado del dominio B, de origen recombinante, obtenido a partir de la línea celular humana HEK203, con tres modificaciones clave que permiten extender su semivida plasmática[11,12]. El empleo de la tecnología de fusión a la fracción Fc de las inmunoglobulinas, empleada con éxito en el efmoroctocog alfa, impide su degradación rápida intracelular. Incorpora un dominio D'D3 recombinante del FvW, unido de forma covalente al Fc-FVIII, que le permite circular por la sangre de manera independiente respecto al FvW nativo del paciente. Finalmente, se une a dos cadenas polipeptídicas de X-TEN: una insertada

en el dominio B de la secuencia de FVIII nativa y otra situada entre la región Fc y el dominio D'D3. Estos polipéptidos tienen volúmenes hidrodinámicos mayores que los de otras proteínas globulares típicas de masa similar y alteran el radio hidrodinámico de la proteína de fusión Fc, disminuyendo las tasas de aclaramiento y degradación, y mejorando, por tanto, las propiedades farmacocinéticas[12].

El programa de desarrollo clínico del efanesoctocog alfa arrancó en 2018 e incluyó cinco estudios, ya finalizados, de los cuales el XTEND-1, que evaluó la eficacia y la seguridad del producto en pacientes previamente tratados (PTP, *previously treated patients*) de edad ≥ 12 años con diagnóstico de HA, y el XTEND-Kids, en PTP de edad < 12 años, fueron los ensayos clínicos de fase 3 que condujeron a la autorización por las agencias reguladoras. En el momento actual, en relación con la HA, están en marcha el estudio XTEND-ed (NCT04644645), estudio de extensión de fase 3 en pacientes pediátricos y adultos, y el estudio FREEDOM[13], que tiene por objeto evaluar los resultados de salud articular y actividad física en pacientes con HA grave (nivel de F8:C < 1) en profilaxis con efanesoctocog alfa.

El estudio XTEND-1 incluyó pacientes de edad ≥ 12 años, con F8:C < 1% o una mutación genética documentada compatible con HA grave y que hubieran recibido tratamiento previo con CFVIII, con un mínimo de ≥ 150 días de exposición previa (PTP). Hubo dos grupos de pacientes: los del grupo A procedían de regímenes de profilaxis previa con CFVIII y los del grupo B eran pacientes en tratamiento a demanda previo y debían haber sufrido ≥ 6 sangrados en los 6 meses previos o ≥ 12 en los 12 meses previos. La edad media al ingreso fue de 35,4 años, la mediana de edad al inicio de la primera profilaxis fue de 1,0 años y todos los pacientes menos uno eran varones[12,14]. La profilaxis semanal con efanesoctocog alfa mostró eficacia en la prevención de los sangrados en PTP con HA grave en el ensayo de fase III XTEND-1 (NCT04161495)[14]. En el grupo A, 133 pacientes efectuaron profilaxis semanal con efanesoctocog alfa (50 UI/kg) 52 semanas, y en el grupo B 26 pacientes seguían tratamiento a demanda con el mismo producto e igual dosis durante 26 semanas, para luego completar otras 26 semanas de profilaxis semanal con 50 UI/kg[14]. En el grupo A, la TAS mediana fue 0 (rango intercuartílico [RIC]: 0-1,04), con una TAS media estimada de 0,71 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,52-0,97), por lo que el efanesoctocog se consideró eficaz. El 65% de los pacientes del grupo A (86 de 133) no presentaron sangrados, un 93% tuvieron entre 0 y 2 hemorragias, y un 72% no tuvieron hemorragias articulares. El 80% (107 de 133) no presentaron sangrados espontáneos. Hay que destacar la variación clínicamente significativa del patrón de sangrado en los pacientes del grupo A (n = 78 evaluables), con una reducción significativa de la TAS media estimada del 77% (de 2,96 a 0,69) (cociente TAS: 0,23; IC 95%: 0,13-0,42; p < 0,001). La TAS media en el grupo B disminuyó de 21,42 a 0,69 tras el cambio de efanesoctocog alfa a demanda a profilaxis[14]. La mayoría de los sangrados (el 96,7% de 362 episodios), generalmente durante el tratamiento a demanda en el grupo B, se resolvieron con una inyección de efanesoctocog alfa (50 UI/kg)[12,14]. En 17 pacientes evaluables que recibieron profilaxis semanal con 50 UI/kg, el nivel de F8:C en estado estacionario fue > 40% (es decir, actividad normal o casi normal) durante una media de 4,1 días y del 15,2% a los 7 días[12,14]. Además, el área bajo la curva que integra la exposición real y la protección del paciente es muy superior a la de otras terapias, como pueden ser los miméticos del FVIII que se administran por vía subcutánea.

El estudio en pediatría XTEND-Kids (NCT04759131)[15] se presentó en 2023 en el congreso de la International Society on Thrombosis and Haemostasis, en Montreal. Su objetivo era evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética del efanesoctocog alfa en PTP de edad < 12 años con HA grave. Incluyó 74 varones (38 de ellos < 6 años y 36 de 6 a < 12 años) con un régimen de profilaxis semanal con 50 UI/kg de efanesoctocog alfa durante 52 semanas. No se detectaron inhibidores del FVIII (0%; IC 95%: 0-4,9). La semivida media fue de 40,2 horas, con un nivel medio de F8:C > 40% durante 3 días (frente a 4,1 días en adultos y adolescentes > 12 años), > 15% durante aproximadamente 5 días y > 10% durante aproximadamente 7 días (frente al 15,2% en XTEND-1). La TAS mediana fue 0 (RIC: 0-1,02), con una TAS media de 0,89 (RIC: 0,56-1,42). La mayoría de las hemorragias se resolvieron con una única dosis de 50 UI/kg y la respuesta al tratamiento fue excelente o buena en el 98% de las inyecciones evaluadas. La hemostasia perioperatoria se consideró excelente en las cirugías mayores efectuadas, sin eventos adversos relevantes o que motivaran la suspensión de tratamiento. Se concluyó que el producto, en profilaxis semanal, era bien tolerado y proporcionaba una protección contra sangrados y un tratamiento altamente eficaz en niños con HA grave, mostrando una actividad elevada y sostenida del FVIII en niveles normales o casi normales (> 40%) durante 3 días y en torno al 10% al día 7, por encima de los niveles valle recomendados actualmente por las guías de la FMH[1]. En términos de

farmacocinética, el único parámetro que podría alterar el aclaramiento del efanesoctocog en niños parece ser el peso corporal[12]. En relación con las cirugías, debido a sus características, permitirá efectuar procedimientos mayores sin necesidad de infusión continua.

Discusión

Los resultados del estudio XTEND-1 en población ≥ 12 años son realmente interesantes, al demostrar que la infusión semanal de 50 UI/kg de efanesoctocog se asocia a unos niveles valle ≥ 15% a los 7 días. Desde hace tiempo se reconoce que no se esperarían sangrados articulares en pacientes con un nivel de factor basal ≥ 15%, observándose una reducción de sangrados articulares hasta ser casi de nulos[16] cuando los niveles de factor son > 12%. Según reportaron Wang et al.[17], el principal factor pronóstico independiente que afecta al rango de movilidad de las articulaciones de estos pacientes es la actividad plasmática de factor, especialmente en aquellos con niveles < 10%. Estos objetivos *a priori* pueden verse satisfechos con el concentrado que nos ocupa. Sobra decir que el principal factor que afecta a la calidad de vida de los pacientes con hemofilia es la gravedad del deterioro articular[18], y de ahí la necesidad de subrayar los excelentes resultados y el grado de protección que se observa en el estudio XTEND-1, con un 72% de pacientes sin hemartros y un 80% sin sangrados espontáneos.

Los buenos resultados reportados en el estudio XTEND-1 llevaron a algunos autores[19] a realizar una comparación indirecta ajustada del tratamiento con efanesoctocog alfa o con emicizumab para la profilaxis del sangrado en adultos y adolescentes con HA grave sin inhibidor, tomando como referencia los resultados del estudio HAVEN-3[20] sobre profilaxis del sangrado con emicizumab en PTP adultos y niños ≥ 12 años). De forma general, se concluye que la profilaxis con efanesoctocog alfa demostró superioridad frente al emicizumab, con tasas significativamente reducidas de cualquier hemorragia, hemorragia tratada o hemorragia articular tratada. No se advirtió una diferencia significativa en la tasa de sangrados espontáneos tratados. Se observa una mejoría de la puntuación HJHS *(Hemophilia Joint Health Score)* ligada a los niveles de F8 normales o cercanos a la normalidad que se logran con efanesoctocog alfa y a la mayor área bajo la curva. A juicio de los autores, la mayor eficacia y esas propiedades farmacocinéticas mejoradas convertirían al efanesoctocog en una incorporación importante al panorama terapéutico de la hemofilia.

En población pediátrica ≤ 12 años, los resultados no distan de los reportados, por ejemplo, para el emicizumab, aunque no son comparables por el diseño de los estudios y la población incluida. En 2019 se presentaron los resultados del estudio de fase III HOHOEMI[21], que evaluó la profilaxis semanal (n = 6) o cada 2 semanas (n = 7) con emicizumab en pacientes pediátricos, de 4 meses a 10 años de edad, en profilaxis previa con CFVIII (menos el paciente de 4 meses), durante un periodo de 24 semanas. Dos de seis y cinco de siete pacientes no experimentaron ningún sangrado tratado, y las TAS de sangrados tratados fueron 1,3 (IC 95%: 0,6-2,9) y 0,7 (IC 95%: 0,6-2,9).

El análisis intermedio del estudio AOZORA[22] se ha publicado recientemente. Este estudio incluye pacientes < 12 años con HA grave sin inhibidor que o bien no habían recibido emicizumab previamente o habían participado en el estudio HOHOEMI[21]. La duración prevista del estudio es de 6 años desde la inclusión. Se valora la TAS para sangrados tratados y sangrados articulares tratados. A los 3 años, hay una reducción de la TAS media para sangrados tratados tras el inicio del emicizumab, pasando de 3,7 (IC 95%: 0,94-9,80) a 0,7 (IC 95%: 0,1-5-10); para sangrados articulares tratados, la TAS pasa de 0,4 (IC 95%: 0,00-4,55) a 0,2 (IC 95%: 0-4,04).

La experiencia en la vida real reportada por el grupo PedNet[23] incluyó 251 niños (edad mediana al inicio del tratamiento: 6,1 años; RIC: 2,1-12), el 63% de ellos sin inhibidor anti-FVIII. El 94% presentaban HA grave y el 76% tenían < 12 años al inicio del tratamiento con emicizumab. La mediana del tiempo de seguimiento antes del emicizumab fue de 1,51 años y con emicizumab fue de 1,23 años. Durante la profilaxis con emicizumab se observa una reducción de la TAS media de 2,8 a 1,1 ($p < 0,001$) y para el sangrado articular de 0,8 a 0,3 ($p < 0,001$). Por tanto, no se advierten grandes diferencias en cuanto a los resultados ya reportados sobre la TAS media: 0,89 en XTEND-Kids y 1,1 en PedNet con emicizumab).

En relación con el desarrollo de inhibidores, no se detectaron anticuerpos inhibidores contra el FVIII en el programa clínico de efanesoctocog alfa, incluso en pacientes < 12 años en XTEND-Kids[12,14,15]. Se detectaron anticuerpos transitorios contra el fármaco en el 2,2% de los pacientes (4/277) durante el tratamiento (hasta 49,64 semanas) en los estudios clínicos, sin impacto en los perfiles de actividad-tiempo del FVIII, los parámetros farmacocinéticos, los sangrados ni la respuesta farmacodinámica[12,14]. De todos modos, el cambio de producto no se considera un factor de riesgo

para el desarrollo de anticuerpos anti-FVIII[24], y además la incidencia global de inhibidores *de novo* en PTP con HA es tan baja como 3 por cada 1000 personas/año[25].

Para la molécula final de efanesoctocog se modificaron secuencias de aminoácidos con potencial para unirse a receptores del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de tipo II. El sitio R1680 (tanto el salvaje como el mutado) presentaba potencial para unirse al MHC, por lo que se eliminaron nueve residuos de aminoácidos del dominio B, generando una molécula final con solo cinco aminoácidos de este dominio (SFSQN) para reducir el riesgo inmunógeno. El efanesoctocog presenta dominios proteicos endógenos (D'D3 y Fc) a los que las personas han mostrado buena tolerabilidad, y una secuencia de FVIII, similar a otros productos de rFVIII[26]. En cuanto a los polímeros XTEN, se crean como polipéptidos no inmunógenos formados por seis aminoácidos hidrófilos y químicamente estables (A, E, G, P, S y T). Se han empleado para prolongar la vida media de diversas terapias basadas en péptidos y proteínas. Hasta la fecha, los datos clínicos sugieren que su inmunogenicidad en humanos es muy baja o nula[27].

En cuanto a la incomodidad que supone la administración intravenosa del producto, a veces requiriendo la colocación de un dispositivo intravascular tipo Port-a-Cath, la pauta semanal podría resolverla casi por completo, según se reporta en la literatura. Un estudio sueco[28] concluyó que la edad al inicio de la profilaxis era un factor predictivo independiente para el desarrollo de artropatía, siendo más importante que el régimen. Si suponemos un inicio precoz de la profilaxis (antes de los 2 años o antes del primer hemartros), los regímenes podrían personalizarse para reducir problemas de acceso venoso al inicio de la profilaxis a una edad muy temprana[29], enfoque reforzado con el advenimiento de los EHL-CFVIII. El objetivo original de iniciar la profilaxis con una infusión semanal era «entrenar la vena» y evitar el uso de un dispositivo intravascular. Los regímenes escalonados reducían el uso de dispositivo intravascular del 88% al 27%, y conseguían una mejor aceptación de la profilaxis con CFVIII, con la carga que comporta, por parte de los padres y los cuidadores. En la publicación del PedNet[30] se reporta que la profilaxis semanal con CFVIII era la forma de inicio más frecuente, pasando de un 49% de los niños entre 2000 y 2009 a un 68% entre 2010 y 2019, y a una edad más temprana (mediana de 13,1 frente a 17,6 meses).

Además, hubo una reducción de las dosis de FVIII, de una media de 43,5 UI/kg (RIC: 34,6-49,0) a 30,9 UI/kg (RIC: 26,3-46,3). Después del año 2010, un 60% de los pacientes con HA grave comenzaron la profilaxis antes de presentar cualquier hemorragia, salvo los casos esporádicos que al diagnosticarse significativamente más tarde (mediana 8,3 meses; RIC: 3,7-11,9) también presentaron más hemorragias antes del inicio de la profilaxis[30]. La profilaxis semanal es la forma de inicio más frecuente (68%) y hay una tendencia a iniciarla en edad más temprana (13,1 meses). El efanesoctocog probablemente facilitará ese inicio a edades más tempranas que las reflejadas en la publicación de PedNet[30]. La profilaxis podría ser completa, semanal, sin necesidad de un dispositivo intravascular, y esto mejoraría su tolerabilidad y su eficacia. Se requieren más estudios que permitan corroborar esta hipótesis, ya que el peso corporal puede alterar el aclaramiento del efanesoctocog alfa en los niños[12].

A falta de estudios que evalúen la eficacia y la seguridad en PUP, especialmente en < 12 meses de edad, no es posible hacer comparaciones indirectas con el emicizumab como las realizadas en adultos. Los resultados del estudio HAVEN 7[31], a propósito de la seguridad y la eficacia de la profilaxis con emicizumab en niños < 12 meses, son muy buenos, con una incidencia de hemorragia intracerebral de 0 en 56 pacientes. Una publicación de PedNet[32] en 2017 sobre la incidencia de hemorragia intracerebral en niños y adolescentes con hemofilia A o B grave reportaba que, para niños entre 0 y 12 meses de edad en profilaxis completa (es decir, tres veces por semana) con CFVIII, la incidencia de hemorragia intracerebral era 0, igual que para el grupo de niños en profilaxis parcial, estimándose un riesgo de hemorragia intracerebral para los primeros de 0,00033/niño-año, casi nulo. Probablemente el efanesoctocog cambie el concepto de profilaxis completa, *a priori,* a una infusión semanal y el riesgo de hemorragia intracerebral se mantenga igual o incluso sea menor. En un momento en el que existe controversia sobre la necesidad o no de tolerizar al FVIII[33,34], el efanesoctocog podría dar respuesta a ambas cuestiones: tolerización y protección frente al sangrado; además, la profilaxis sería «más fisiológica», reponiendo la proteína deficitaria.

El efanesoctocog alfa inaugura una nueva clase de CFVIII de vida plasmática ultralarga, puenteando la limitación fisiológica que el FvW imponía en la extensión de la semivida plasmática de dichos agentes. Esto, unido a la eficacia y la seguridad demostradas desde los ensayos clínicos XTEND, lleva a pensar que, probablemente, la profilaxis con CFVIII pueda retomar su papel protagonista al permitir normalizar o casi normalizar la generación de trombina de una manera fisiológica. Se requieren estudios para evaluar la eficacia y la seguridad en otros escenarios, como PUP, y en la prevención de la hemorragia intracraneal en edades tempranas, pero

representa una oportunidad terapéutica y un gran paso hacia la liberación mental y física de las limitaciones de la hemofilia y su tratamiento[35].

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

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

Referencias

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. Sidonio RF, Hoffman M, Kenet G, Dargaud Y. Thrombin generation and implications for hemophilia therapies: a narrative review. Res Pract Thromb Haemost. 2022;7:100018.
3. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021;137:2231-42.
4. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19:e1-47.
5. 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.
6. Parnes A. In hemophilia, it just keeps getting better. Blood. 2021;137:2135-6.
7. Young G. Nonfactor therapies for hemophilia. Hemasphere. 2023;7:e911.
8. Konigs C, Ozelo MC, Dunn A, Kulkarni R, Nolan B, Brown S, et al. First study of extended half-life rFVIIIFc in previously untreated patients with hemophilia A: PUPs A-LONG final results. Blood. 2022;139:3699-707.
9. Peyvandi F, Cannavò A, Garagiola I, Palla R, Manucci PM, Rosendaal FR, et al. Timing and severity of inhibitor development in recombinant versus plasma-derived factor VIII concentrates: a SIPPET analysis. J Thromb Haemost. 2018;16:39-43.
10. Altuviiio. Ficha técnica. Disponible en: altuviiio-prescribing-information.pdf.
11. Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo-White S, Yang B, Lu QJ, et al. BIVV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia A that is independent of von Willebrand factor in primates and mice. Blood. 2020;135:1484-96.
12. Bioverativ Therapeutics Inc. Efanesoctocog alfa [antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl]: US prescribing information. 2023. (Consultado el 7 de marzo de 2023.) Disponible en: https://www.altuviiio.com/.
13. A Study Evaluating Physical Activity and Joint Health in Severe Haemophilia A Patients ≥12 Years Treated Once Weekly With Efanesoctocog Alfa (FREEDOM) ClinicalTrials.gov ID NCT05817812; disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05817812
14. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. N Engl J Med. 2023;388:310-8.
15. Malec L, Peyvandi F, Chan A, Koenigs C, Zulfikar B, Yuan H, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for previously treated patients <12 years of age with severe hemophilia A. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(Suppl 2):1-290.
16. Den Uijl IEM, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. Haemophilia. 2011;17:41-4.
17. Wang M, Recht M, Iyer NN, Cooper D, Soucie JM. Hemophilia without prophylaxis: assessment of joint range of motion and factor activity. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:1035-45.
18. Coppola A, Cerbone AM, Mancuso G, Mansueto MF, Mazzini C, Zanon E. Confronting the psychological burden of haemophilia. Haemophilia. 2011;17:21-7.
19. Álvarez Román MT, Kragh N, Guyot P, Wilson A, Wojciechowski P, Margas W, et al. Efanesoctocog alfa versus emicizumab in the prophylactic treatment of adolescents and adults with severe hemophilia A without inhibitors: a matching-adjusted indirect comparison. ISTH Congress, Montreal, 2023; PB0195. Presented at ISTH Congress 24-28 June 2023 Montréal. Access available: https://isth2023.eventscribe.net/fsPopup.asp?PresentationID=1255728&mode=presInfo
20. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. N Engl J Med. 2018;379:811-22.
21. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia. 2019;25:979-87.
22. Shima M, Takedani H, Kitsukawa K, Taki M, Ishiguro A, Nagae C, et al. Three-year interim analysis results of the AOZORA study to evaluate the long-term safety and joint health in children with hemophilia A without factor VIII inhibitors receiving emicizumab. Blood. 2023;142:3991-2.
23. Van der Zwet K, Marloes de Kovel, Motwani J, Van Geet C, Nolan B, Glosli H, et al. The emicizumab switch: real-world data of 251 pediatric patients from the Pednet Registry. Blood. 2022;140(Suppl 1):8442-3.
24. Hay C, Palmer B, Chalmers E, Liesner RJ, Maclean R, Rangarajan S;United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. Blood. 2011;117:6367-70.
25. Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. J Thromb Haemost. 2013;11:1655-62.
26. Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo-White S, Yang B, Lu Q, et al. BIVV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia A that is independent of von Willebrand factor in primates and mice. Blood. 2020;135:1484-96.
27. Podust VN, Balan S, Sim BC, Coyle MP, Ernst U, Peters RT, et al. Extension of in vivo half-life of biologically active molecules by XTEN protein polymers. J Control Release. 2016;240:52-66.
28. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. Br J Haematol. 1999;105:1109-13.
29. Coppola A, Franchini M. Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. Blood Transfus. 2013;11:327-9.
30. Ljung R, de Kovel M, van den Berg HM; PedNet study group. Primary prophylaxis in children with severe haemophilia A and B — Implementation over the last 20 years as illustrated in real-world data in the PedNet cohorts. Haemophilia. 2023;29:498-504.
31. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, Kenet G, Schmitt G, Buri M, et al. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b, open-label trial. Blood. 2024;143:1355-64.
32. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B — the impact of prophylactic treatment. Br J Haematol. 2017;179:298-307.
33. López M, Vázquez RJN, Román MTA. FVIII tolerance in the emicizumab era: why yes? Hematol Transfus Int. 2024;12:19-20.
34. Ranta S, Motwani J, Blatny J, Bührlen M, Carcao M, Chambost H, et al. Dilemmas on emicizumab in children with haemophilia A: a survey of strategies from PedNet centres. Haemophilia. 2023;29:1291-8.
35. Hermans C, Pierce GF. Ultra-long FVIII: a major step forward to a hemophilia-free mind. J Thromb Haemost. 2024 Apr 27:S1538-7836(24)00228-9. doi: 10.1016/j.jtha.2024.04.010. Online ahead of print.

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

CARTA CIENTÍFICA

Primer reporte de terapia de reemplazo renal mediante hemodiálisis en paciente con hemofilia B grave en Uruguay: un desafío clínico

First report of renal replacement therapy using hemodialysis in a patient with severe hemophilia B in Uruguay: a clinical challenge

Joaquín Ferreira-Bacciarini, Maximiliano Berro-Castiglioni, Natalia Méndez-Acosta, Ignacio Pereira e Ismael Rodríguez-Grecco*

Unidad Académica de Hemoterapia y Medicina Transfusional, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Presentación del caso

La hemofilia B es un trastorno hemorrágico genético ligado al cromosoma X que resulta en una deficiencia del factor IX de la coagulación. Presenta una incidencia estimada de 5 casos por cada 100.000 nacimientos de varones, siendo mucho menos frecuente que la hemofilia A[1].

Los avances y la mayor disponibilidad de tratamientos para la hemofilia han incrementado la esperanza de vida de estos pacientes, que actualmente se acerca a la de la población general[2]. Esto ha conllevado un aumento paralelo de la comorbilidad asociada con la edad, como por ejemplo las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal crónica (ERC) y el cáncer[3].

La prevalencia creciente de la ERC en los pacientes con hemofilia está asociada además a diversos factores de riesgo (Tabla 1), por lo que es fundamental un enfoque multidisciplinario para su prevención[4]. En los casos de ERC terminal, la terapia de reemplazo renal (TRR) en pacientes con hemofilia representa un desafío único debido a su riesgo hemorrágico, la escasez de guías de práctica clínica estandarizadas disponibles y la complejidad en la elección de la modalidad dialítica, el acceso vascular y la administración de factor de coagulación antes o después del procedimiento.

El objetivo de este artículo es reportar el primer caso de un paciente con hemofilia B grave y ERC terminal con indicación de TRR por hemodiálisis en Uruguay. Este caso nos ofrece la posibilidad de discutir los aspectos más importantes relacionados con el manejo de la TRR en pacientes con hemofilia y analizar las estrategias para minimizar el desarrollo de complicaciones.

Varón de 54 años, procedente de Montevideo, con medio socioeconómico deficitario. Presenta hemofilia B grave (actividad del factor IX < 1%) sin inhibidor, en profilaxis con AIMAFIX (factor IX derivado plasmático) a dosis de 40 UI/kg, dos veces por semana, y antecedentes de diabetes *mellitus* dependiente de insulina, hipertensión arterial, hepatitis C curada y porfiria cutánea tarda. Sufre nefropatía diabética, con ERC en estadio V de la clasificación KDIGO (tasa de filtrado glomerular: 13 ml/min/1,73 m^2).

***Correspondencia:**
Joaquín Ferreira-Bacciarini
E-mail: ferreira.joaquin85@gmail.com

Fecha de recepción: 11-06-2025
Fecha de aceptación: 01-10-2025
DOI: 10.24875/RHT.25000012

Disponible en línea: 10-12-2025
Hemost Trombos. 2025;2(4):151-154
www.revistahemostasiaytrombosis.com

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

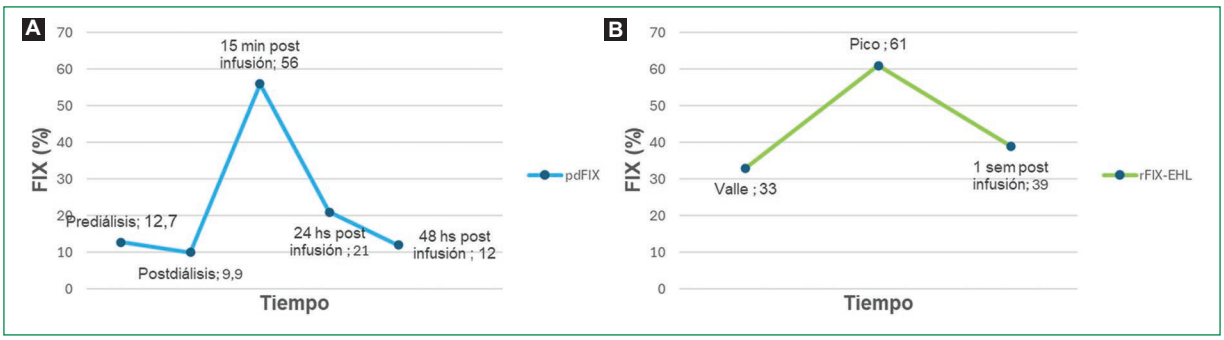


Figura 1. Farmacocinética del factor IX. **A:** tratamiento con factor IX derivado plasmático (pdFIX). **B:** tratamiento con factor IX recombinante de vida media extendida (rFIX-EHL).

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica en pacientes con hemofilia

Factor de riesgo	Mecanismo
Edad	Pérdida de masa renal Disminución del flujo sanguíneo renal Disminución del filtrado glomerular Nefropatía membranosa
Hematuria de repetición	Uropatía obstructiva Secuelas anatómicas en la vía urinaria
Uso de antifibrinolíticos	Obstrucción por coágulos (uréteres, vejiga) Efecto nefrotóxico directo
Hipertensión arterial	Nefroangioesclerosis
Diabetes *mellitus*	Nefropatía diabética
Hipertrofia prostática benigna	Uropatía obstructiva
Infección por VIH	Nefropatía por VIH Nefrotoxicidad por fármacos (TARV, antimicrobianos) Microangiopatía trombótica Infiltración neoplásica (linfoma, sarcoma de Kaposi)
Infección por virus de la hepatitis B o C	Glomerulonefritis membranoproliferativa (por depósito de inmunocomplejos) Crioglobulinemia mixta
ITI en hemofilia B con inhibidores	Síndrome nefrótico

ITI: inducción de tolerancia inmunitaria; TARV: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Se planificó el ingreso coordinado para TRR. Presentaba artropatía hemofílica grave en los codos que limitaba el rango de movilidad y la destreza manual, dificultando la implementación de diálisis peritoneal. Tras la evaluación multidisciplinaria (hemoterapia, nefrología y cirugía vascular) se optó por hemodiálisis mediante catéter venoso yugular tunelizado, evitando el uso de fístula arteriovenosa por el riesgo de hematomas pospunción.

Se estableció realizar sesiones de hemodiálisis tres veces a la semana, sin utilizar heparina, y administrar factor IX derivado plasmático tras la diálisis (dosis de 60 UI/kg). La farmacocinética del factor IX (Fig. 1) se analizó mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), obteniendo muestras de sangre pre- y posdiálisis, y a los 15 minutos, 24 y 48 horas de la infusión de factor IX. Se evidenció un nivel valle de factor IX prediálisis del 12,7%, sin variaciones significativas respecto a los valores posdiálisis, con una duración total de la sesión de 4 horas. Luego de 3 meses se comenzó a utilizar albutrepenonacog alfa (factor IX recombinante de vida media extendida) como profilaxis, a dosis de 40 UI/kg a la semana, manteniendo los niveles de factor IX en valle en el 33% (Fig. 1). Actualmente, después de 15 meses en plan de hemodiálisis, el paciente no ha presentado ningún sangrado vinculado al procedimiento.

Reportamos un caso de hemofilia B y ERC terminal que inició TRR mediante hemodialisis de forma segura, con reemplazo profiláctico de factor IX. Este caso ilustra los retos que representa el manejo de la TRR en los pacientes con hemofilia.

A medida que la esperanza de vida de los pacientes con hemofilia aumenta, también crece la frecuencia de casos de ERC terminal que requieren TRR, lo que obliga a seleccionar cuidadosamente la modalidad de diálisis más segura y eficaz. No existe un consenso general para guiar la toma de decisiones, por lo que la evidencia deriva principalmente de reportes de casos y de opiniones de expertos.

A menudo se prefiere la diálisis peritoneal en los pacientes con hemofilia, ya que el riesgo de sangrado es menor en comparación con la hemodiálisis[5,6]. La administración de factores de la coagulación suele ser necesaria solo en el momento de la colocación del catéter, y los episodios de hemoperitoneo son poco frecuentes[5,6]. Sin embargo, existe mayor riesgo de peritonitis y, en algunos casos, menor eficacia en la depuración de solutos pequeños[5,6]. Esta modalidad fue descartada en nuestro paciente debido a su artropatía incapacitante, pues la limitación motora limitaba la autoadministración de recambio peritoneal.

La hemodiálisis se considera de mayor riesgo por las punciones vasculares repetidas, aunque es necesaria más evidencia al respecto. Es posible el uso de fístulas arteriovenosas o catéteres permanentes, pero requiere una vigilancia estricta para evitar sangrados[7-10]. Como quedó demostrado en este caso, la hemodiálisis a través de un catéter venoso central tunelizado puede realizarse de forma segura con estrategias adecuadas de reemplazo de factores de la coagulación y limitación en el uso de anticoagulantes. La elección de un catéter tunelizado priorizó aspectos de seguridad; sin embargo, el uso a largo plazo de este tipo de dispositivos predispone al desarrollo de infecciones relacionadas con el catéter.

Los pacientes con hemofilia B requieren terapia de reemplazo con factor IX de la coagulación cuando son sometidos a procedimientos invasivos o quirúrgicos. La mayoría de las membranas de diálisis presentan poros que impiden el paso de albúmina (69 kDa), y por consiguiente, el factor IX, al poseer un peso molecular inferior (55 kDa), podría ser dializado, lo que hace necesaria su administración tras cada sesión de hemodiálisis[8]. Esta estrategia terapéutica fue segura y efectiva en el caso analizado, reforzada por el análisis farmacocinético, que evidenció una mínima depuración del factor IX intradiálisis.

Es importante destacar que los niveles valle de factor IX por encima del 10% fueron suficientes para prevenir sangrados, validando los protocolos mínimos sugeridos[4]. La omisión de uso de heparina sistémica contribuyó de forma adicional a disminuir la posibilidad de complicaciones hemorrágicas, sin que se formaran trombos en el circuito extracorpóreo. La transición exitosa a terapia con factor IX recombinante de vida media extendida permitió obtener unos niveles valle de factor IX más altos, a la vez que redujo la carga de infusiones.

Por último, aunque la ERC puede generar una disfunción plaquetaria secundaria a uremia y aumentar potencialmente el riesgo hemorrágico, esta suele corregirse con la diálisis[4]. Se ha observado que las plaquetas tienden a adherirse a las superficies artificiales de las membranas de diálisis, por lo que se recomienda un recuento plaquetario periódico en los pacientes con hemofilia en diálisis si se identifica un aumento del sangrado[4].

El incremento en la esperanza de vida de los pacientes con hemofilia conlleva un aumento previsto en la prevalencia de comorbilidad, como la ERC. Resulta urgente e importante profundizar en el abordaje terapéutico de los pacientes con hemofilia y ERC terminal, dada la escasa evidencia de calidad disponible actualmente.

El presente caso, el primero reportado en Uruguay, demuestra que la hemodiálisis es un método viable y seguro en los pacientes con hemofilia B grave mediante un enfoque multidisciplinario centrado en: 1) acceso vascular mediante catéter tunelizado de larga duración para reducir el riesgo hemorrágico, 2) omisión de heparina sistémica, combinada con administración posdiálisis de concentrado de factor IX, y 3) monitorización farmacocinética seriada para optimización de la dosis. La estabilidad de los niveles plasmáticos de factor IX posdiálisis sustenta que su elevado peso molecular limita de manera significativa su depuración por el procedimiento.

Ante el envejecimiento progresivo de esta población, es imperativo desarrollar guías de práctica clínica estandarizadas que integren el uso de concentrados de factor IX de vida media extendida y protocolos de manejo personalizado para pacientes con necesidad de TRR. Esta experiencia aporta evidencia práctica para el manejo de este escenario clínico complejo, cuya prevalencia aumentará en las próximas décadas.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado del paciente, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han

seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

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

Referencias

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al.; Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. Ann Intern Med. 2019;171:540-6.
2. Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, van Vulpen LFD, Eikenboom J, Beckers EAM, et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. J Thromb Haemost. 2021;19:645-53.
3. Canaro M, Goranova-Marinova V, Berntorp E. The ageing patient with haemophilia. Eur J Haematol. 2015;94(Suppl 77):17-22.
4. Lambing A, Kuriakose P, Lanzon J, Kachalsky E. Dialysis in the haemophilia patient: a practical approach to care. Haemophilia. 2009;15:33-42.
5. Zheng, H, Wang, H, Zhou, Z, Cai, H, Liang, J, Qin, Y, et al. End stage renal failure patients with hemophilia treated with peritoneal dialysis: a case series. Kidney Int Rep. 2022;7:2639-46. [Published correction appears in Kidney Int Rep. 2023;9:495].
6. Li FF, Guan YX, Wang LF, Zhou ZJ. Urgent-start peritoneal dialysis in the hemophilia A patient with chronic kidney disease: a case report. Clin Case Rep. 2023;11:e7659.
7. Kusztal M, Kuzniar J, Weyde W, Klinger M. Haemodialysis in a patient with haemophilia B. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:424-5.
8. Jayakumar S, Dopson SJ, Magdic M, Allison C (2017) First Reported Case of Hemophilia B with End Stage Renal Disease in United States of America. J Clin Nephrol Res. 2017;4(2):1062.
9. Ishii H, Miyoshi C, Hirai K, Morino J, Minato S, Kaneko S, et al. Induction of hemodialysis with an arteriovenous fistula in a patient with hemophilia A. CEN Case Rep. 2020;9:225-31.
10. Komatsumoto M, Nakazawa D, Endo T, Nishio S, Kawamura T, Miyoshi-Harashima A, et al. Successful initiation of hemodialysis for a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor: a case report and literature review. CEN Case Rep. 2024;13:117-20.

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

CARTA AL EDITOR

Celebrando medio siglo de colaboración en hemostasia y trombosis: los primeros 50 años del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (Grupo CLAHT)

Celebrating half a century of collaboration in hemostasis and thrombosis: the first 50 years of the Latin American Cooperative Group on Hemostasis and Thrombosis (CLAHT Group)

Maximiliano Berro-Castiglioni[1], Raúl Izaguirre-Ávila[2], Joao De Campos-Guerra[3], Gloria Ramos-Ramos[4,5] y Cecilia Guillermo-Espósito[6]*

[1]Unidad Académica de Hemoterapia y Medicina Transfusional, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República del Uruguay, Montevideo, Uruguay; [2]Departamento de Hematología en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México; [3]Sector de Hemostasia y Trombosis del Hospital Israelita Albert Einstein, San Pablo, Brasil; [4]Bacteriología Hemostasia, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia; [5]Laboratorio de referencia en Hemostasia y Hematología H&H, Bogotá, Colombia; [6]Unidad Académica de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República del Uruguay, Montevideo, Uruguay

Estimado Editor:

En nombre del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT), nos dirigimos a usted con motivo de un hito trascendental: los primeros 50 años de nuestra organización.

Nuestras raíces se remontan a las Primeras Jornadas Latinoamericanas de Trabajos Cooperativos en Hematología celebradas en La Habana, Cuba, del 18 al 21 de febrero de 1973. Este evento, patrocinado por la Organización Panamericana de la Salud, la División Interamericana de la Sociedad Internacional de Hematología y el Ministerio de Salud Pública de Cuba, sentó las bases para una colaboración sin precedentes en la región. El objetivo inicial era conectar a los grupos de trabajo en hemostasia y trombosis de toda Latinoamérica, con la misión de elevar el nivel de conocimiento y fomentar la investigación cooperativa.

El CLAHT forjó sus cimientos en la Ciudad de México en 1975, durante una asamblea organizativa clave, guiada por el liderazgo del Dr. Javier Pizzutto, su primer coordinador. Esta iniciativa se consolidó formalmente al año siguiente, con su fundación oficial en la reunión de Caracas en 1976. Entre sus distinguidos miembros fundadores se cuentan los doctores Raúl Altman, Adela Martínez-Canaver, Eduardo Sack, Miguel Pavlovsky, Celso de Campos Guerra, Jorge Maldonado, Delfina Almagro, Samuel Dorantes Mesa, Javier Pizzuto Chávez, Carmen Luisa Arocha-Piñango, Carlos Goldstein, Francisco Ruiz, José Luis Pérez Requejo y Tulio Arends. Desde aquel hito, el CLAHT ha expandido su influencia, agrupando actualmente a expertos de 16 países y con aproximadamente 400 miembros, y ha establecido comités de trabajo esenciales que abordan áreas críticas como la hemofilia, la enfermedad de Von Willebrand, la trombofilia y la terapia antitrombótica, demostrando su papel vital en el avance del campo de la hemostasia y la trombosis en la región.

***Correspondencia:**
Maximiliano Berro-Castiglioni
E-mail: maxberro@gmail.com

Fecha de recepción: 20-10-2025
Fecha de aceptación: 31-10-2025
DOI: 10.24875/RHT.M25000071

Disponible en línea: 10-12-2025
Hemost Trombos. 2025;2(4):155-156
www.revistahemostasiaytrombosis.com

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

Durante estos 50 años, el CLAHT ha servido como un pilar fundamental para la investigación, la educación y la práctica clínica. La hermandad y la solidaridad que hemos cultivado han permitido la creación de registros de datos, la implementación de guías clínicas adaptadas a nuestra realidad y el apoyo a la formación de especialistas a través de pasantías en los diferentes centros de referencia del CLAHT. Nuestra fuerza reside en la capacidad de conectar a profesionales de diversos contextos a través de congresos bianuales que promueven el conocimiento y la innovación, y más recientemente mediante seminarios web en línea y simposios itinerantes auspiciados por el CLAHT en los diferentes países miembros. Estas actividades han enriquecido aún más nuestra red, garantizando una educación continua y accesible para todos.

A medida que miramos hacia el futuro, el compromiso con la cooperación global es más fuerte que nunca. Este aniversario es un momento para reflexionar sobre nuestro viaje y reafirmar nuestra dedicación a trabajar junto a sociedades científicas de todo el mundo. Solo mediante esta colaboración podremos enfrentar los desafíos que aún persisten, como la equidad en el acceso a la atención médica y la investigación de las patologías más complejas.

Agradecemos a *Revista Iberoamericana de Hemostasia y Trombosis* por ser una plataforma clave para la difusión de la ciencia en nuestro campo, y esperamos seguir compartiendo con ustedes los frutos de nuestra labor.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

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

Hemostasia y Trombosis
REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

PERMANYER

Check for updates

Corrigendum en el artículo de D.C. Castillo-González et al. Implementación de un sistema de trabajo para la introducción del emicizumab en Cuba

Corrigendum in the article by D.C. Castillo-González et al. Implementation of a work system for the introduction of emicizumab in Cuba

Véase contenido relacionado: https://doi.org/10.24875/RHT.24000015

Los autores del la versión publicada del artículo *Implementación de un sistema de trabajo para la introducción del emicizumab en Cuba,* publicado en Hemost Trombos. 2025;2(3): 109-113 de DOI: 10.24875/RHT.24000015 desean indicar que la Tabla 1 contenía errores en los datos numéricos.

A continuación, se presenta la versión corregida de la tabla, que reemplaza la publicada originalmente.

Estos errores no afectan las conclusiones del artículo.

Tabla 1. Pacientes propuestos en el inicio y en tratamiento actual con Hemcibra®

Indicación	Pacientes					
	Pediátricos		Adultos		Total	
	Propuestos	Tratados	Propuestos	Tratados	Propuestos	Tratados
Hemofilia A con inhibidores	7	4	14	9	21	13
Hemofilia A sin inhibidores	23	40*	17	5	40	45
Total	30	44	31	14	61	58

*Se sumaron 12 lactantes no considerados inicialmente, un paciente que debutó con inhibidores en esta etapa y cuatro pacientes que presentaron manifestaciones hemorrágicas con peligro para la vida.

***Correspondencia:**
Dunia C. Castillo-González
E-mail: duniacg71@gmail.com

Fecha de recepción: 20-10-2025
Fecha de aceptación: 27-10-2025
DOI: 10.24875/RHT.M25000070

Disponible en línea: 10-12-2025
Hemost Trombos. 2025;2(4):157
www.revistahemostasiaytrombosis.com

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