

## Actualización y Avances en Hemostasia



# Uso del test de generación de trombina en pacientes pediátricos afectos de LLA

Susanna Gassiot  
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

22/11/2022

# Personalización de la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes pediátricos afectados de leucemia linfoblástica aguda: uso de test de generación de trombina.

## INTRODUCCIÓN

- Leucemia aguda es el cáncer pediátrico más frecuente
- Tromboembolismo venoso (TEV) en 3-14% de los casos (50% si se incluyen los asintomáticos)
- Hospital Sant Joan de Deu. Financiación beca FIS-ISCIII (2017)

## OBJETIVO

Identificar el riesgo individual de presentar un TEV durante el tratamiento de pacientes pediátricos afectados de LLA y establecer estrategias profilácticas personalizadas.

- Estudio retrospectivo (500 pacientes): Analizar la frecuencia de aparición de TEV, la seguridad y eficacia del uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) y el papel de otros factores de riesgo
- Estudio prospectivo de cohorte longitudinal (60 pacientes): Estudiar el potencial endógeno de producción de trombina al diagnóstico y en diferentes puntos tras la administración de asparraginasa.

# RESULTADOS PREVIOS (II)

## *TVE en pacientes pediátricos con leucemia limfoblástica aguda*

- 652 pacientes, 20 centros
- 1-18 años, protocolo SEHOP-PETHEMA-2013
- Incidencia TEV 8,7%
- Fase de Inducción, presencia de catéter
- Factores de riesgo indentificados: historia familiar de trombosis, masa mediastínica, grupo de tratamiento de alto riesgo, factor II (G20210A) y Factor V leiden.

Received: 7 December 2021 | Accepted: 10 March 2022

DOI: 10.1111/jth.15699

jth

ORIGINAL ARTICLE

### Venous thromboembolism in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia under chemotherapy treatment. Risk factors and usefulness of thromboprophylaxis. Results of LAL-SEHOP-PETHEMA-2013

Anna Ruiz-Llobet<sup>1,2</sup> | Susanna Gassiot<sup>3</sup> | Edurne Sarrate<sup>3</sup> | Josune Zubicaray<sup>4</sup> | José Luis Dapena<sup>1,2</sup> | Susana Rives<sup>1,2</sup> | Julián Sevilla<sup>3</sup> | Ángela Menárguez López<sup>5</sup> | Melissa Panesso Romero<sup>5</sup> | Catalina Montoya<sup>6</sup> | José Manuel Vagace<sup>7</sup> | José Ramón Molina Hurtado<sup>8</sup> | Marina García-Morín<sup>9,10,11</sup> | Miriam García Abós<sup>12</sup> | María Carmen Mendoza Sánchez<sup>13</sup> | Francisco Lendínez<sup>14</sup> | Pilar Palomo Moraleda<sup>15</sup> | María Tallón<sup>16</sup> | Berta González<sup>17</sup> | Emilia Urrutia<sup>18</sup> | José Vicente Serna<sup>19</sup> | Irene Peláez Pleguezuelos<sup>20</sup> | Marta Martínez Merino<sup>21</sup> | Eduardo Ramos Elbal<sup>22</sup> | Elena Orellana<sup>23</sup> | Helga Benítez Muñoz<sup>24</sup> | Rubén Berruero<sup>1,2</sup>

# RESULTADOS PREVIOS (I)

## *Rangos de referencia pediátricos para ThromboScreen*

55 sujetos (1-17 años)

3 subgrupos de edad

- 1-6 (n=14)
- 7-11 (n=15)
- 12-17 (n=26)

Received: 25 January 2021 | Revised: 22 June 2021 | Accepted: 15 July 2021  
DOI: 10.1111/jlth.13668

ORIGINAL ARTICLE

ISLH International Journal of Laboratory Hematology WILEY

### Thrombin generation in children using ThromboScreen reagent kit with ST Genesis—A pilot study

Susanna Gassiot<sup>1,2</sup> | Anna Ruiz-Llobet<sup>2,3,4</sup> | Warda Suleman<sup>1,2</sup> | Edurne Sarrate<sup>1,2</sup> | Ruben Berruero<sup>2,3,4</sup>

**TABLE 4** Normalized and absolute TGT-TS parameters expressed as median and reference range (2.5th-97.5th percentile)

|                                 | Group 1 (n = 14) | Group 2 (n = 15) | Group 3 (n = 26) | P-value |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| Lag time (min)                  | 2.60 (2.05-3.17) | 2.33 (1.71-4.12) | 2.51 (2.11-3.32) | .7529   |
| Normalized Lag time (ratio)     | 1.21 (0.98-1.49) | 1.13 (0.86-1.81) | 1.20 (0.96-1.56) | .3556   |
| Time to peak (min)              | 5.20 (3.58-6.49) | 4.66 (3.78-7.19) | 4.97 (3.83-6.51) | .5552   |
| Normalized time to peak (ratio) | 1.2 (0.85-1.54)  | 1.08 (0.76-1.56) | 1.15 (0.88-1.51) | .3050   |
| Peak height (nM)                | 167 (122-241)    | 200 (131-283)    | 171 (102-311)    | .3296   |
| Normalized peak height (%)      | 61.5 (50.1-93.4) | 73.7 (52.3-107)  | 63.2 (36.8-112)  | .2873   |
| ETP (nM × min)                  | 902 (756-1013)   | 938 (799-1226)   | 924 (611-1391)   | .2756   |
| Normalized ETP (%)              | 62.5 (53.4-71.4) | 66.1 (54.9-82.7) | 67.0 (43.0-95.5) | .2543   |
| Start tail (min)                | 16.7 (12.6-18.9) | 15.0 (12.1-20.2) | 16.8 (13.0-22.2) | .3076   |
| Normalized start tail (ratio)   | 1.03 (0.82-1.54) | 0.95 (0.68-1.6)  | 1.08 (0.78-1.75) | .1342   |
| ETP with TM (nM × min)          | 295 (36.1-608)   | 438 (246-580)    | 349 (103-687)    | .0889   |
| ETP inhibition (%)              | 65.8 (33-80.2)   | 55.4 (42.7-72.9) | 63.6 (43.3-83.1) | .1996   |

Abbreviation: ETP, endogenous thrombin potential.

# USO DEL TEST DE GENERACIÓN DE TROMBINA

## Criterios de inclusión

- 1-17 años
- Diagnosticados de LLA en los 24 primeros meses del proyecto
- En tratamiento según el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013

## Variables analizadas

- Test de Generación de trombina (Thrombo Screen), coagulación básica, Proteína C, proteína S, antitrombina III, factor VIII, factor von willebrand. Mutación *F5, F2*.
- Datos clínicos

### RIESGO ESTANDAR E INTERMEDIO

|                         | IA  | IB    | CONS  | REIND                                 | MANT  | Determinaciones totales TGT por paciente |
|-------------------------|---|-------|-------|---------------------------------------|---|--|
| Días corticoides        | 1-29  |       |       | 1-22                                  |   |  |
| Días asparraginasa      | 12 y 26                                     |       |       | 1-15                                  | Oncaspar c/15 días  |  |
| Días extracción muestra | 0-2 (1)<br>12 (2)<br>18-20 (3)<br>30-33 (4) | 1 (5) | 1 (6) | 1 (7)<br>8 (8)<br>*15 (9)<br>*22 (10) | 2 determinaciones (1 basal (11) y otra 7 días después de la primera administración de <u>oncaspar</u> (12)) |  |

(\*) Si hay retraso de administración de asparraginasa hacer determinación el día que se administre la dosis y + 7 días después

### ALTO RIESGO

|                         | IA                          | IB | AR X 3                      | REIND                                    | MANT  | Determinaciones totales TGT por paciente |
|-------------------------|-----------------------------|----|-----------------------------|--|---|--|
| Días corticoides        | 1-29                        |    | 1-5                         | 1-15                                     |   |  |
| Días asparraginasa      | 12 y 26                     |    | 7                           | 1, 15                                    |   |  |
| Días extracción muestra | 0-2<br>12<br>18-20<br>30-33 | 1  | 1 (13)<br>6 (14)<br>15 (15) | 1 (16)<br>8 (17)<br>*15 (18)<br>*22 (19) | 1 determinación basal en mantenimiento (20) |  |

## Situación actual

- Reclutamiento cerrado
- 65 pacientes
- En fase de análisis