

GRUPO | MAYO

Actualización y Avances en Hemostasia

Stago Academy

Biarritz, 2
28028 Madrid
+34 913 610 288



Mayo
2023

Xavier Sabater +34 699 175 091
Laura Martos +34 673 656 810
Piama Estrada +34 645 144 067



Stago Academy

VI Foro de Usuarios Stago

25 y 26 de Mayo de 2023

// Horario. Bloque I

9.00 - 9.15 h. // **Apertura y Bienvenida**

Dr. Carlos Aguilar.

9.15 - 9.45 h. // **Role of thrombin generation assays in the management of haemophilia**

Dra. Yesim Dargaud. Universidad Claude Bernard, Lyon, Francia.

9.55 - 10.25 h. // **Control de calidad interno en el laboratorio de hematología**

Dr. Vicente Cortina. Servicio de Hemostasia. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

10.35 - 11:05 h. // **Alteraciones de la hemostasia en pacientes con enfermedad de células falciformes**

Dra. Marta Moreno Carbonell. Hospital Gregorio Marañón, Madrid

11.15 - 11.45 h. // **Pausa café**

11.45 - 12.15 h. // **Correlación entre el laboratorio y la clínica en la enfermedad de Von Willebrand**

Dra. Marta Fernández Docampo. Complejo Universitario de La Coruña

12.25 - 12.55 h. // **Alteraciones de la hemostasia inducidas por los tratamientos oncológicos.**

Dra. Cristina Pascual Izquierdo. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

13:05 h-13:35 h // **Fisiopatología y consecuencias clínicas de los procesos de inmunotrombosis.**

Dr. José Antonio Páramo. Clínica Universidad de Navarra

13:45-15:00 **Comida**

WELCOME Y APERTURA DE LA JORNADA

Desde el año 2016 y con la obligada interrupción debida al azote de la pandemia, Stago España viene apoyando la organización de una reunión nacional relacionada con aspectos clínicos y del diagnóstico de laboratorio de los trastornos de la hemostasia.

Este año se va a celebrar, por tanto, el **“VI Foro de Actualización y Avances en Hemostasia”**, que reafirma el compromiso de Stago con la formación continuada de todos aquellos hematólogos que tengan en el campo de los trastornos de la hemostasia y trombosis su principal interés y tratando, además, de despertar el interés de las nuevas generaciones de hematólogos por este campo. Con el transcurso de las diferentes ediciones, esta iniciativa ha conseguido consolidarse como una reunión de prestigio, que sirve de punto de encuentro e intercambio de experiencias y conocimientos entre especialistas. Se han convocado a ponentes reconocidos a nivel nacional e internacional que nos han presentado su experiencia en las novedades en el diagnóstico y manejo terapéutico de los trastornos de la hemostasia, los cuales nos transmitirán las líneas futuras de trabajo en este terreno.

Muchas gracias por acompañarnos un año más y contribuir a nuestro desarrollo y al de toda la comunidad científica nacional.

**Bienvenidos al “VI Foro de Actualización y Avances en Hemostasia”
2023 de Stago Academy**

Esperamos que disfrutéis de la reunión y que sus frutos os animen a acompañarnos en futuras iniciativas.

// Dr. Carlos Aguilar
Coordinador y moderador

Ponencia

Role of thrombin generation assays in the management of haemophilia

// **Dra. Yesim Dargaud**

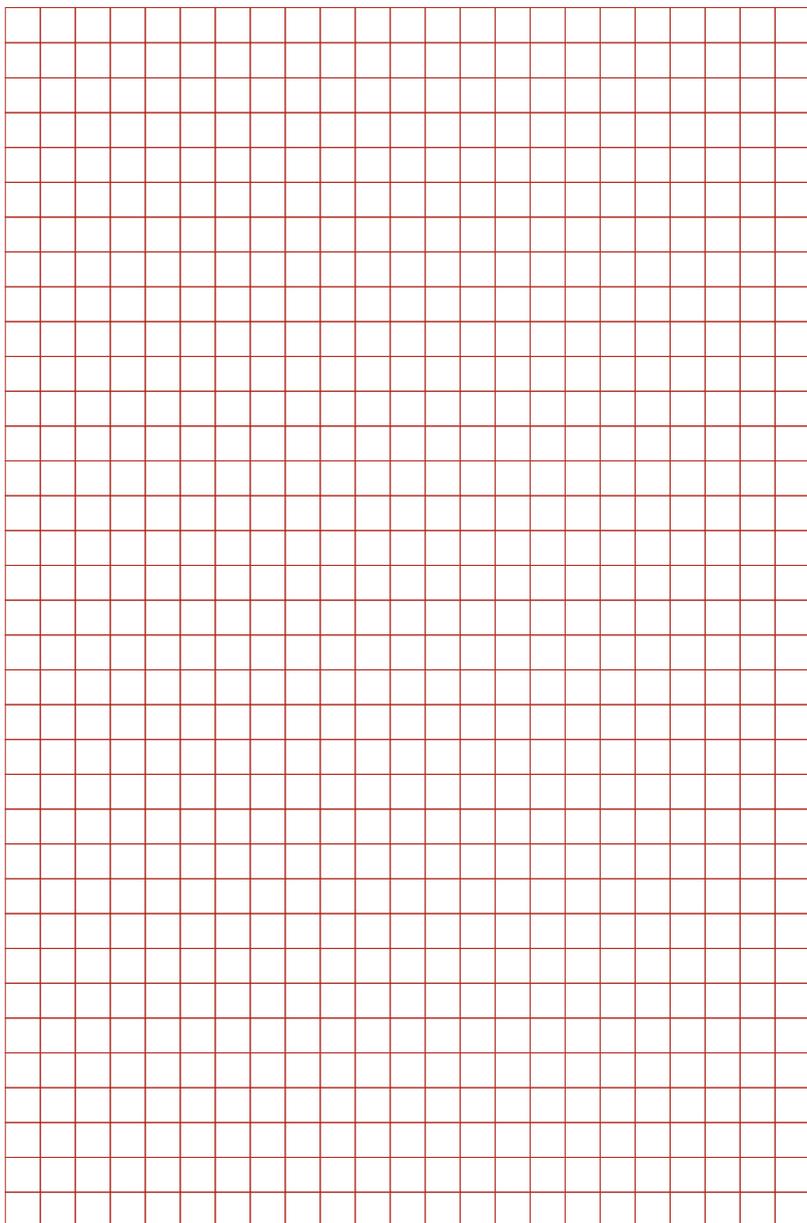
Universidad Claude Bernard, Lyon, Francia

Prophylaxis is the gold standard of haemophilia treatment. However, the need for frequent intravenous infusions was a barrier for a wider use of prophylaxis. In the last years, treatment of haemophilia has been tremendously improved. After decades where patients were treated with plasma derived- and recombinant factor VIII and factor IX molecules.



Extended half-life factor VIII/IX molecules and non-factor therapies are now used in patients with haemophilia and rebalancing therapies are under development. The development of these new therapies is a challenge for haematology laboratories where there is no validated coagulation assay able to evaluate the haemostatic efficacy of these new therapies.

Global haemostasis assays, in particular thrombin generation assay may be a useful tool to monitor the efficacy of the drugs. It may also help clinicians when they need to combine a non-factor therapy with a bypassing agent in case of breakthrough bleed or surgery in a haemophilia patient with inhibitor. Thrombin generation assay is easy to perform but it needs to be standardized. Recently, International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) created a specific subcommittee for the standardization of TGA.



Ponencia

Control de calidad interno en el laboratorio de hematología

// **Dr. Vicente Cortina**

Servicio de Hemostasia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

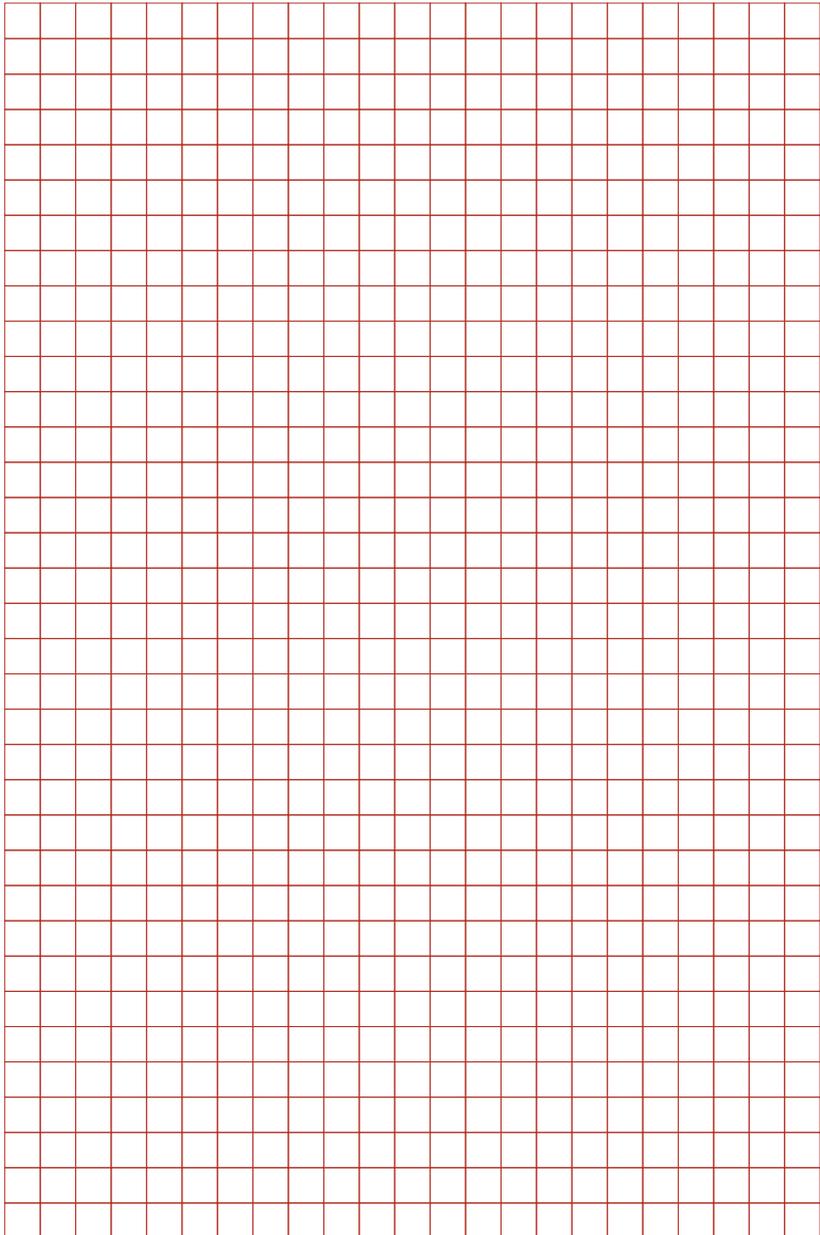
Como consecuencia de la crisis financiera de 2008, en muchos lugares se experimentó un proceso de consolidación de laboratorios con la finalidad de aumentar el factor de escala de la carga de trabajo y, consiguientemente, la eficiencia, en un proceso destinado a mantener e incluso mejorar la rutina de trabajo reduciendo costes.



La respuesta desde el punto de vista técnico fue recurrir a la automatización de todos los procedimientos de naturaleza repetitiva que a priori aportan poco o ningún valor al resultado.

Obviamente y como consecuencia, algunas etapas del proceso analítico adquirieron precisamente un nuevo sentido a la luz de la automatización; uno de esos procesos ha sido, sin duda, el concepto de control de calidad interno.

Si podemos entender el control de calidad como el recurso más inmediato para minimizar la incertidumbre sobre el resultado obtenido para cualquier parámetro, en esta presentación tomaremos como base este concepto y repasaremos las ideas básicas de la utilidad de los controles de calidad internos para ver distintas facetas acerca del modo en que podemos enriquecer esta idea en el contexto de un entorno de trabajo altamente automatizado.



Ponencia

Alteraciones de la hemostasia en pacientes con enfermedad de células falciformes

// **Dra. Marta Moreno Carbonell**

Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una de las enfermedades monogénicas graves más incidentes a nivel mundial (como ya sabemos, fundamentalmente en el continente africano y Centroamérica, aunque con la globalización, cada vez contamos con más casos en nuestro medio). Dentro del término ECF, englobamos un conjunto de trastornos caracterizados por la falciformación de los hematíes desoxigenados a causa de una alteración estructural en la cadena de globina, con la consiguiente anemia hemolítica crónica y vasculopatía secundaria¹.



La hemoglobina S al polimerizarse (por encontrarse desoxigenada) induce al hematíe a volverse rígido, y por tanto, poco deformable, favoreciendo la vasooclusión y la hemólisis. Esta situación, desencadena una serie de procesos que provoca la alteración de los tres pilares de la triada de Virchow².

Activación del endotelio:

La liberación del contenido intraeritrocitario (fundamentalmente, la hemoglobina libre y las micropartículas contenidas), activan el endotelio desencadenando una cascada procoagulante (mediante la estimulación de la respuesta inmune innata). Asimismo, la reperusión tras la isquemia que tiene lugar en las crisis vasooclusivas, ejerce un importante estímulo proinflamatorio.

Sobreexpresión de factores procoagulantes (hipercoagulabilidad):

Muestra de la hipercoagulabilidad que presentan estos pacientes es la elevación (tanto en crisis como en situación basal) de Dímero D y de completo trombina-antitrombina o la reducción de proteína C y S (en posible contexto de una coagulopatía de consumo crónica que se hipotetiza que podrían presentar estos pacientes). La presencia de hemoglobina libre induce el aumento de la expresión del factor tisular, la P-selectiva y el factor Von Willebrand, la producción de especies oxidativas reactivas, la disminución de óxido nítrico (NO) plasmático y la activación leucocitaria.

Además, se eleva el número de micropartículas circulantes, lo que aumenta la superficie disponible para el ensamblaje de complejos protrombóticos.

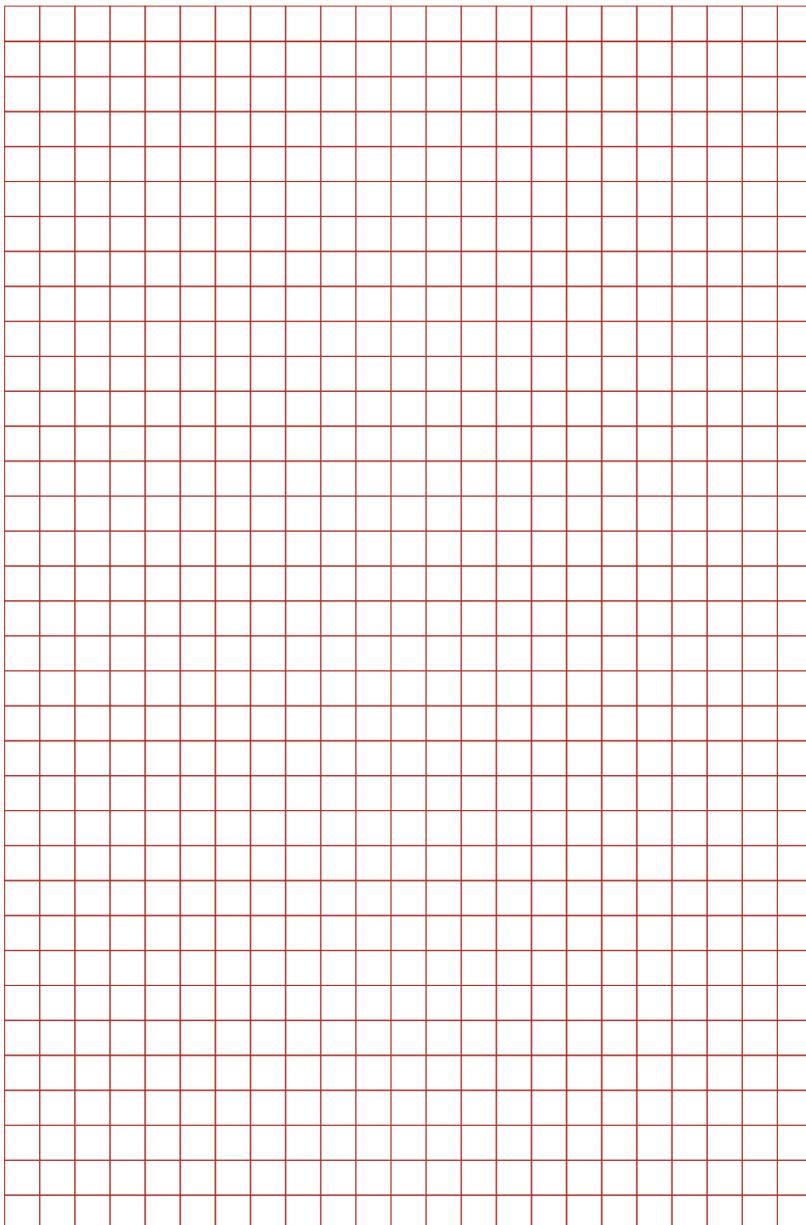
Enlentecimiento del flujo sanguíneo:

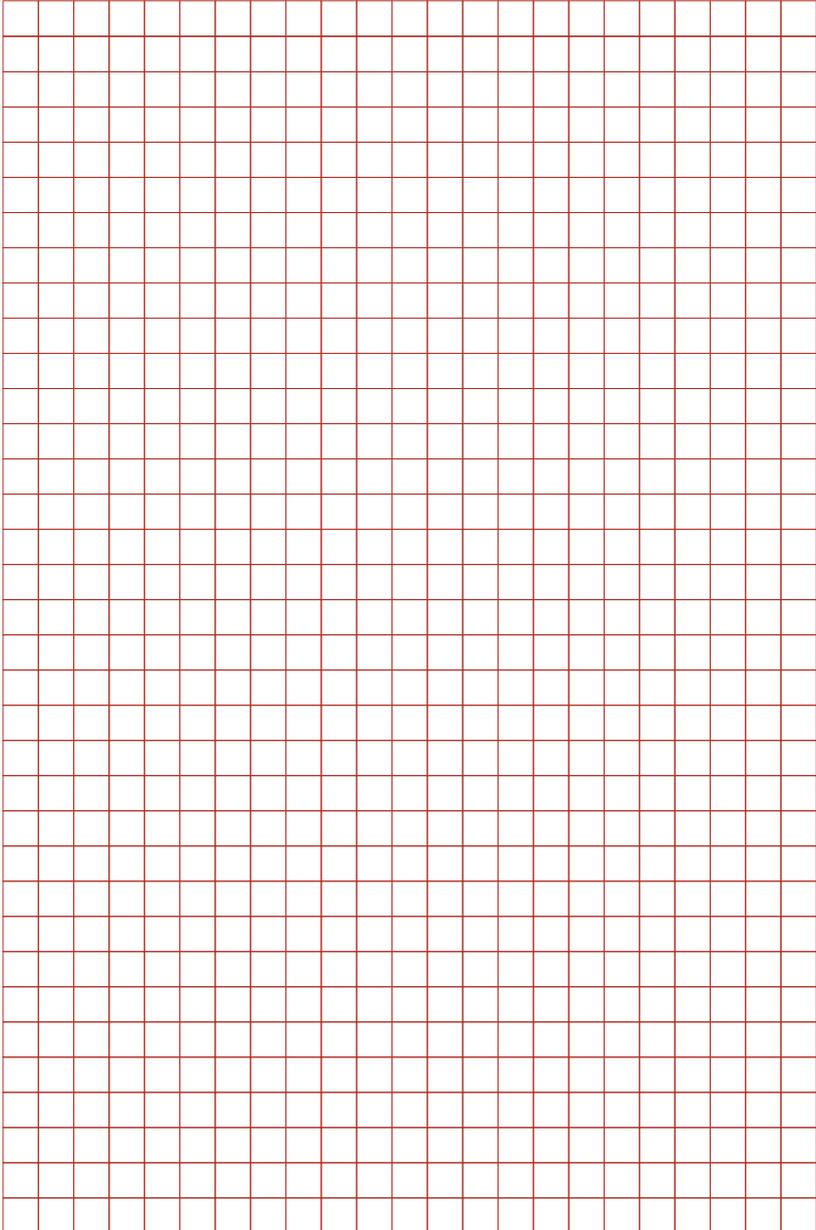
La activación leucocitaria conduce a la netosis (formación de trampas celulares de neutrófilos o NETS) induciendo la activación plaquetaria y favoreciendo la adhesión endotelial de los hematíes, formando así agregados celulares (leucocito-plaqueta-hematíe falciforme-endotelio), produciendo una obstrucción estable del vaso y perpetuando así el estado protrombótico³.

Por tanto, la propia fisiopatología de la enfermedad explica por qué estos pacientes tienen una mayor tendencia a la enfermedad tromboembólica venosa, además, las peculiaridades biológicas y epidemiológicas de la enfermedad, hará necesario abordar algunos aspectos de forma diferente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS PRINCIPALES

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-2031. doi:10.1016/S0140-6736(10)61029-X
2. Lizarralde-Iragorri MA, Shet AS. Sick Cell Disease: A Paradigm for Venous Thrombosis Pathophysiology. *Int J Mol Sc*. 2020; 21(15):5279. DOI: 10.3390/ijms21155279
3. Ausavarungnirum P, Sablo H, Kim J, Tegeler CH. Dynamic vascular analysis shows a hyperemic flow pattern in sickle cell disease. *J Neuroimaging* 2006; 16:311-7





Ponencia

Correlación entre el laboratorio y la clínica en la enfermedad de Von Willebrand

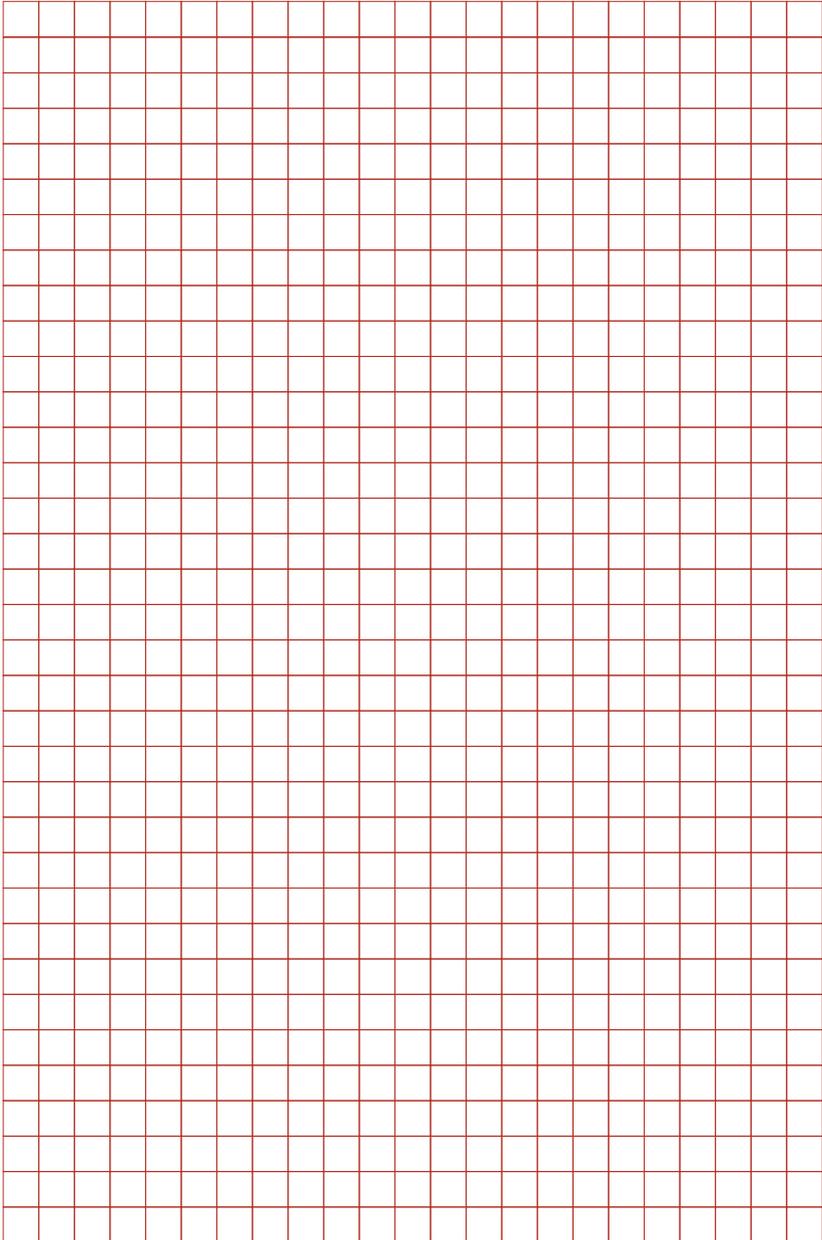
// **Dra. Marta Fernández Docampo**

Complejo Universitario de La Coruña

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es la coagulopatía congénita más frecuente. A pesar de su elevada incidencia (en comparación con otras diátesis hemorrágicas) su diagnóstico no es sencillo debido al amplio espectro clínico que pueden presentar nuestros pacientes (desde el sangrado mucoso leve a la hemartrosis) y a la multitud de pruebas de laboratorio necesarias para su diagnóstico (algunas de ellas presentes en la mayoría de nuestros laboratorios y otras únicamente en centros especializados).



En cuanto a la clínica, se han desarrollado herramientas para valoración del riesgo hemorrágico que pese a su generalización aún no tienen en cuenta parámetros tan importantes como son la edad y el sexo del paciente. En cuanto a las técnicas de laboratorio, desde las últimas recomendaciones de la ISTH, existe un grupo de pacientes con niveles de actividad de FVW 30-50 UI/dL que han quedado en el limbo, grupo que se ha denominado "Low Von Willebrand factor". La secuenciación del gen del factor Von Willebrand ayuda en muchos casos a una mejor categorización de estos pacientes. El proyecto PCM-EVW-ES-PT es un registro que pretende un mejor diagnóstico de la EVW correlacionando el fenotipo y el genotipo y caracterizando mejor este complejo grupo de pacientes con 2 laboratorios centrales: en A Coruña (Dra. María Fernanda López) para el diagnóstico fenotípico y en Banc de Sang i Teixits (Dr. Francisco Vidal) de Barcelona para el diagnóstico genotípico.



Ponencia

Alteraciones de la hemostasia inducidas por los tratamientos oncológicos

// **Dra. Cristina Pascual Izquierdo**

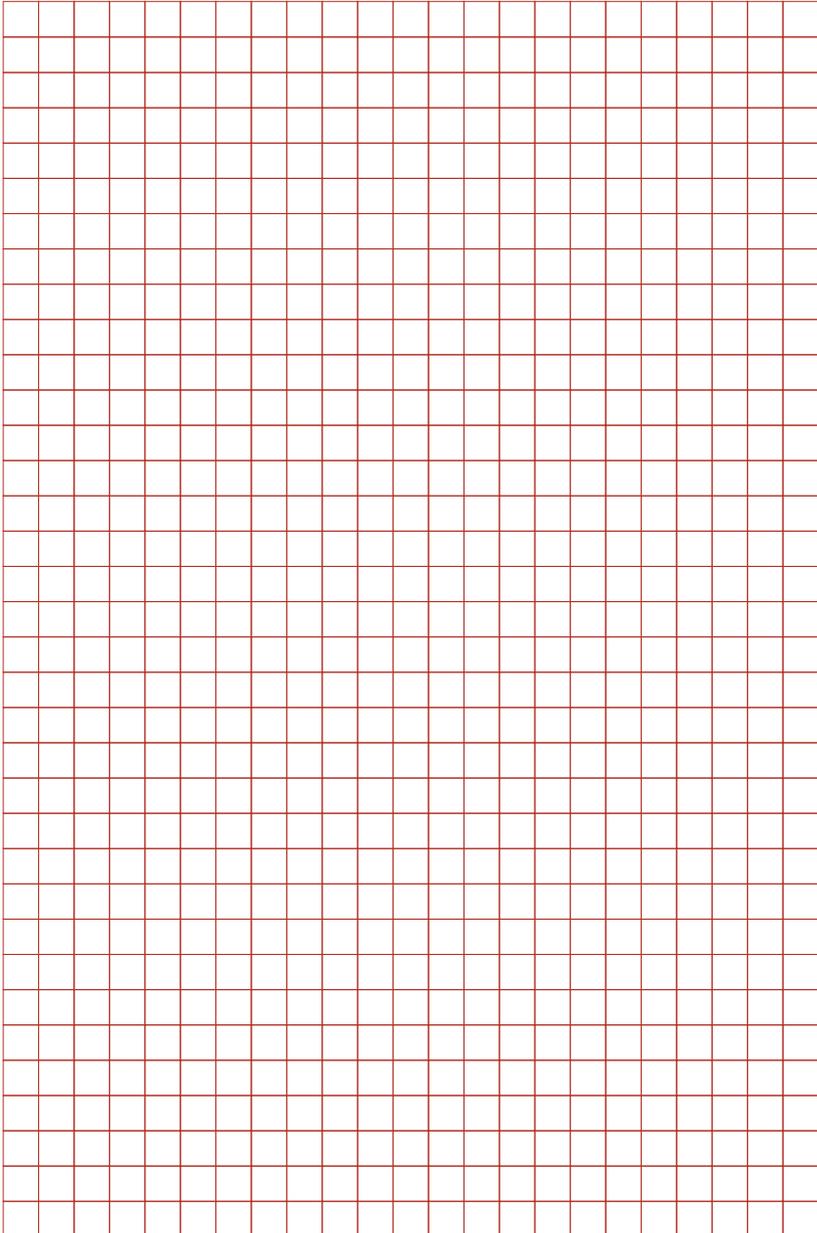
Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El equilibrio hemostático puede verse afectado por múltiples factores. Los fármacos utilizados para algunas de las enfermedades hematológicas son algunos de los factores contribuyentes a dicha alteración. Algunos pueden producir aumento del riesgo tromboembólico como la lenalidomida y otros pueden aumentar el riesgo hemorrágico como los fármacos inhibidores de la



tirosin-kinasa entre los cuales el ibrutinib es el paradigma, aumentando el riesgo hemorrágico por la alteración en la función plaquetaria que produce.

En la presentación que realizaré haré una revisión sobre los principales tratamientos oncológicos que pueden producir alteración del equilibrio hemostático.



Ponencia

Fisiopatología y consecuencias clínicas de los procesos de inmunotrombosis

// **Dr. José Antonio Páramo**

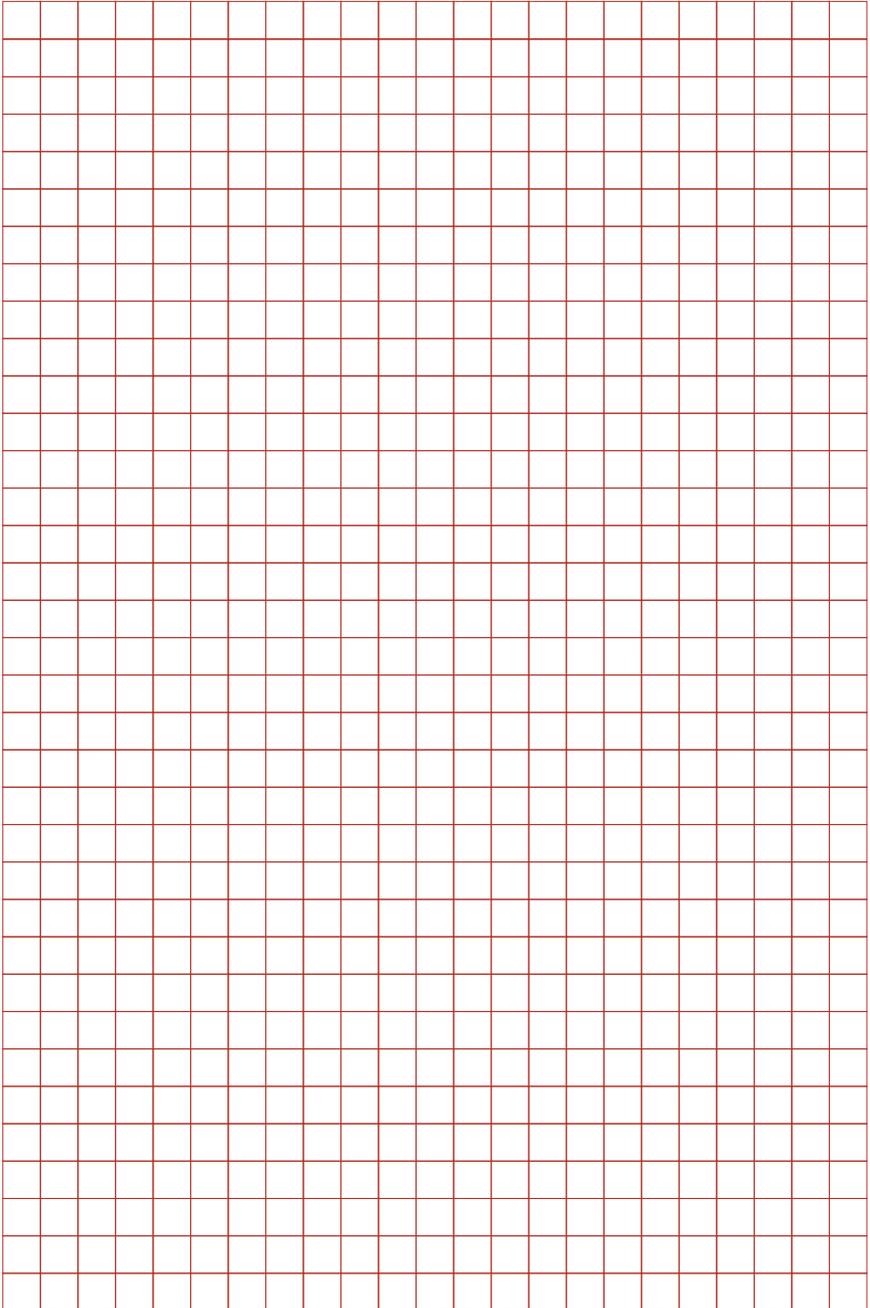
Clínica Universidad de Navarra

La última década ha supuesto un gran avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares que operan en el desarrollo de la inmunotrombosis, definida como el proceso por el que las vías de la inmunidad innata y de la coagulación se relacionan bidireccionalmente. El proceso de inmunotrombosis o tromboinflamación va a caracterizar diversas situaciones clínicas, como sepsis y CID, pero también infarto agudo de miocardio, ictus, tromboembolismo venoso, COVID-19 y diversas condiciones caracterizadas por trombosis microvascular.



El mecanismo molecular implicado conlleva la disfunción endotelial, activación y liberación del FT, activación del inflamasoma y generación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). La activación del inflamasoma, con generación de IL1 β e IL18, es crucial para la liberación de FT por células inmunes a través de un proceso denominado piroptosis, con formación de poros en la membrana celular que facilitan la liberación de FT. La activación de neutrófilos conlleva la generación de NETs a través del proceso de NETosis, los cuales promueven la formación de fibrina a través de múltiples mecanismos.

El conocimiento del papel de la inmunotrombosis ha facilitado el desarrollo de nuevas estrategias encaminadas a reducir el riesgo trombótico sin incrementar el hemorrágico. Entre ellas, el bloqueo de la expresión del FT y del inflamasoma o la inhibición de DNA, representan alternativas terapéuticas atractivas para bloquear el proceso inmunotrombótico, sin los efectos secundarios de los anticoagulantes tradicionales.





// Horario. Bloque II

15.00 - 15.30 h. // **Alteraciones hemostáticas en pacientes con hepatopatía crónica**

Dr. Santiago Bonanad. Hospital La Fe, Valencia

15.40 - 16.20 h. // **Diagnóstico de laboratorio de inhibidores de la coagulación**

Dra. Núria Fernández Mosteirín. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

16.30 h. // **Cierre VI Foro Stago Academy**

Ponencia

Alteraciones hemostáticas en pacientes con hepatopatía crónica

// **Dr. Santiago Bonanad**

Hospital La Fe, Valencia

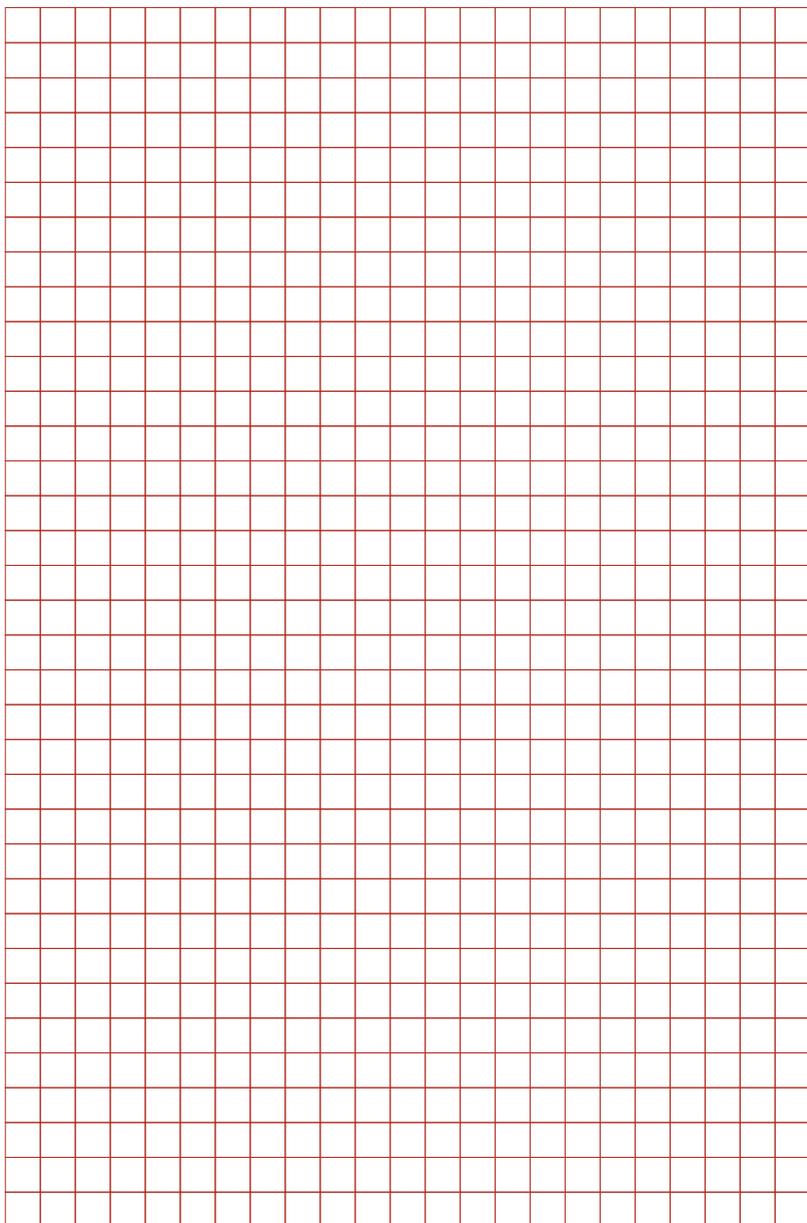
La hepatopatía crónica se define como la enfermedad en la que se produce un deterioro progresivo de la función hepática durante un periodo superior a 6 meses, y en la que el proceso inflamatorio destruye el parénquima normal dando lugar a fibrosis y regeneración. Como consecuencia, aparecen dos elementos: hipertensión portal por dificultad de flujo sanguíneo y disfunción hepatocelular por reducción del número de hepatocitos.



La cirrosis provoca cambios en tres elementos de la hemostasia: 1) alteración de la síntesis de proteínas de la coagulación (excepto factor VIII y factor von Willebrand) con descenso tanto de factores procoagulantes como anticoagulantes, lo que explica en parte tanto el fenotipo hemorrágico como trombótico de la cirrosis; 2) hiperfibrinólisis, demostrable en el laboratorio de hemostasia; y 3) trombocitopenia, asociada a un mayor o menor grado de trombocitopatía, con una prevalencia variable, fisiopatología compleja, y ciertamente índice pronóstico de gravedad de la enfermedad.

La evaluación analítica adecuada de la hemostasia en el paciente con cirrosis no es posible con las pruebas clásicas (TP, TTPA) porque no predicen el comportamiento clínico, salvo los niveles de fibrinógeno y la cifra de plaquetas. Las pruebas de trombofilia no tienen indicación en la predicción de los fenómenos trombóticos, ya que la mayor parte de estas sustancias se encuentran habitualmente disminuidas (fibrinógeno, proteína C, proteína S, antitrombina, etc).

Las determinaciones que exploran de forma funcional la hemostasia son indudablemente mejores. La tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM) ofrecen una gran información dinámica del proceso de formación del coágulo (pruebas viscoelásticas). La prueba de generación de trombina ofrece información sobre el pico de trombina, el potencial endógeno de trombina (ETP) –quizás el parámetro más interesante e intercomparable–, la fase de retardo, y el tiempo del pico de trombina. Al igual que sucede con las pruebas viscoelásticas, son pruebas en proceso de normalización y estandarización para la predicción de riesgo trombotico y hemorrágico, pero son el futuro de la valoración de la hemostasia en condiciones complejas.



Ponencia

Diagnóstico de laboratorio de inhibidores de la coagulación

// **Dra. Núria Fernández Mosteirín**

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Los inhibidores adquiridos de la coagulación son trastornos poco frecuentes con un espectro clínico variable. Sin embargo, en algunos casos pueden asociarse a una morbi-mortalidad significativa, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico rápido y preciso.

El efecto inhibitorio puede afectar específicamente a un factor de la coagulación bloqueando su función dando lugar a la presencia de clínica hemorrágica y a un



alargamiento de los tiempos de coagulación, o interfiriendo en mecanismos implicados en una o varias etapas de la hemostasia. Pueden ser mediados por anticuerpos o debidos a la presencia de otras sustancias, siendo los ejemplos más significativos los inhibidores adquiridos frente al factor VIII (inhibidor específico) y la presencia de anticoagulante lúpico (inhibidor inespecífico o de interferencia) respectivamente.

Los inhibidores específicos pueden ser aloanticuerpos, que se desarrollan en pacientes con deficiencias congénitas ante la exposición a la terapia de reemplazo, o autoanticuerpos en individuos sin historia hemorrágica previa ni alteración de los tiempos de coagulación y con frecuencia asociados a trastornos autoinmunes y otras patologías subyacentes. Los inhibidores de interferencia son inmunoglobulinas que prolongan los tiempos de coagulación in vitro, pero dirigidos contra un complejo de fosfolípidos y factores de coagulación, que pueden detectarse en individuos asintomáticos o desarrollar manifestaciones hemorrágicas, trombóticas y/o complicaciones obstétricas.

Los parámetros de laboratorio son esenciales en el estudio y confirmación de la sospecha diagnóstica. Es fundamental conocer el contexto clínico, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, comprender el comportamiento de las pruebas de laboratorio que pueden verse afectadas, así como sus ventajas y limitaciones técnicas, en especial la correcta interpretación de los resultados.

A lo largo de la exposición se realizará una revisión en profundidad acerca del enfoque diagnóstico de los inhibidores adquiridos de los factores de coagulación a partir de las pruebas de laboratorio y su diagnóstico diferencial, con especial atención a los inhibidores específicos frente a factor VIII y factor von Willebrand.

Los test básicos de laboratorio (Tiempo de Protrombina y Tiempo de Tromboplastina Parcial activado) representan la primera aproximación del estudio diagnóstico en pacientes sintomáticos, y su alargamiento puede sugerir la presencia de un inhibidor. El perfil de resultados de los tiempos de coagulación, incluyendo la ausencia de corrección o no en el test de mezclas, puede ser altamente sugestivo del tipo de inhibidor presente.

En estos casos, el test de mezclas, entendido como una mezcla de plasma normal y plasma del paciente al 50%, es una herramienta de utilidad en el algoritmo diagnóstico. En general, un test de mezclas dentro de la normalidad sugiere la presencia de deficiencia de uno o más factores, mientras que un test de mezclas anormal sugiere la presencia de un inhibidor que impide la generación de una coagulación normal en la mezcla de plasmas. Se trata de una herramienta sencilla que permite orientar los estudios posteriores de laboratorio y de utilidad en la estrategia diagnóstica para la detección de anticoagulante lúpico. Sin embargo, este tipo de pruebas de laboratorio presentan ciertas limitaciones, como una alta variabilidad en los resultados y la posible presencia de falsos positivos o negativos.

Ante la ausencia de corrección con la mezcla de plasma normal, y por tanto la sospecha de inhibidor, es útil determinar la actividad coagulante de los factores implicados con el objeto de identificar el factor o factores cuya actividad se encuentra disminuida. Una vez caracterizado el efecto inhibitorio específico e identificado el factor inhibido, puede realizarse la titulación o cuantificación del inhibidor.

En resumen, la presencia de un inhibidor debe sospecharse en presencia de clínica hemorrágica sin antecedentes de historia personal o familiar de sangrado, y debe confirmarse mediante las pruebas de laboratorio oportunas. Aunque no existe un consenso respecto a la secuencia a seguir tras la detección de un efecto inhibidor en el test de mezclas, los algoritmos diagnósticos que incluyen este tipo de estudios pueden ser de utilidad para la interpretación de los resultados analíticos valorando de manera adecuada sus ventajas y limitaciones, así como la necesidad de verificar y validar estos estudios previo a su implementación en el laboratorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS PRINCIPALES

1. Remotti L, Grosso SH, Ingratti MF, Vera Morandini MP, Woods AI, Sánchez-Luceros A et al. Inhibidores adquiridos de la coagulación: enfoque diagnóstico y casos especiales. *Acta Biquím Clín Latiinoam* 2016; 50(2): 291-301.
2. Franchini M, Castaman G, Coppola A, Santoro C, Zanon E, Di Minno G et al. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus* 2015; 13; 498-513.
3. Favaloro EJ. Coagulation mixing studies: Utility, algorithmic strategies and limitations for lupus anticoagulant testing or follow up of abnormal coagulation tests. *Am J Hematol*. 2020; 95:117–128.
4. Losos M, Chen J. Utility and interpretation of coagulation mixing studies. *Journal of Clinical and Translational Pathology* 2022; 2(1): 8-11.
5. Dardikh M, Meijer P, va der Meer F, Favaloro EJ, Verbruggen B. Acquired Functional Coagulation Inhibitors: Review on Epidemiology, Results of a Wet-Workshop on Laboratory Detection, and Implications for Quality of Inhibitor Diagnosis. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:613–621.
6. Franchini M, Lippi G, Favaloro EJ. Acquired Inhibitors of Coagulation Factors: Part II. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:447–453.

