

Hemostasia

Actores principales y secundarios

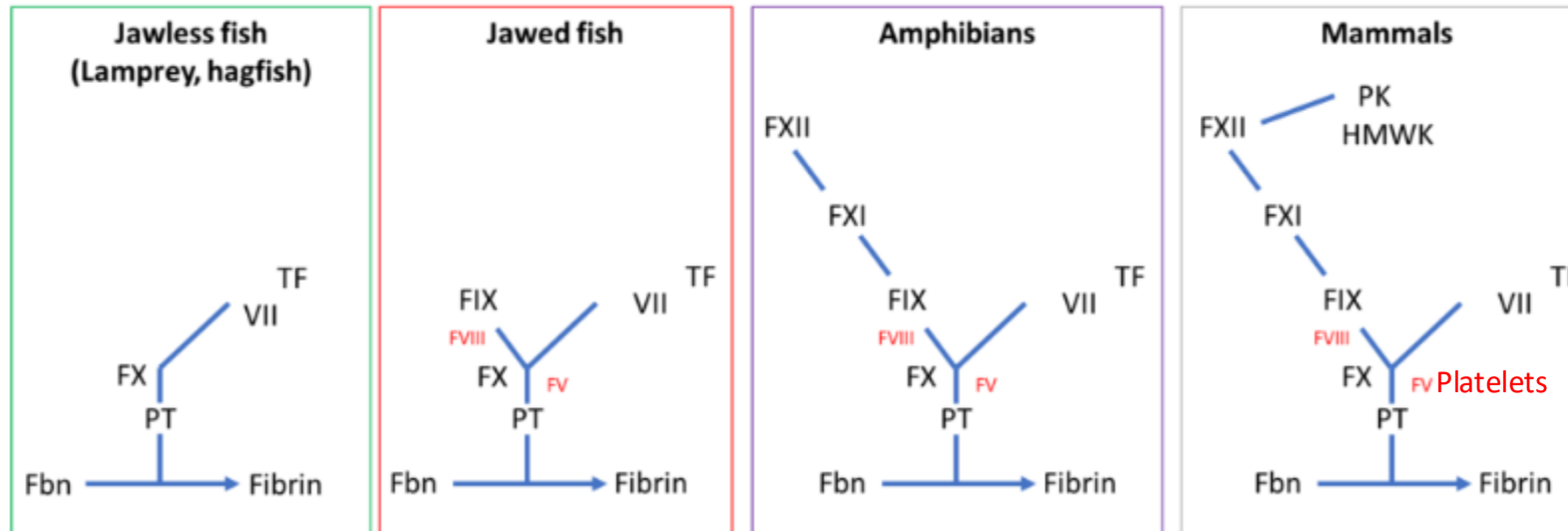
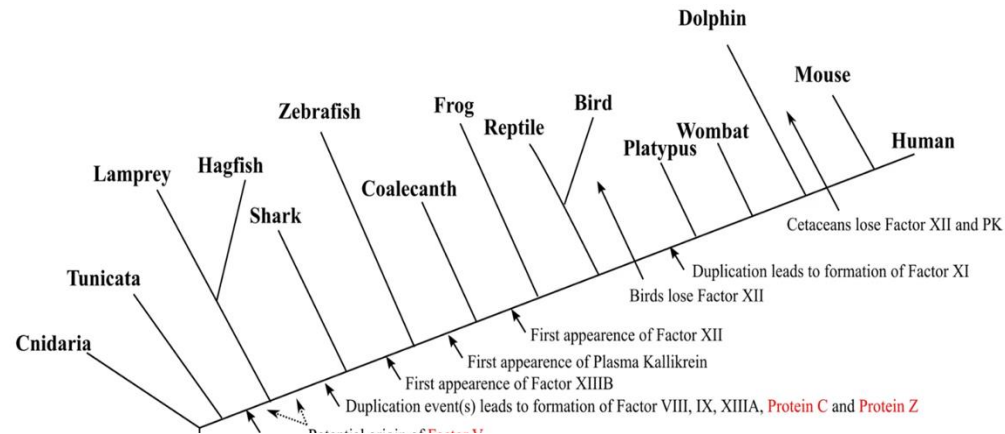
**De ciencia básica
a la cama del paciente**

Próximos avances

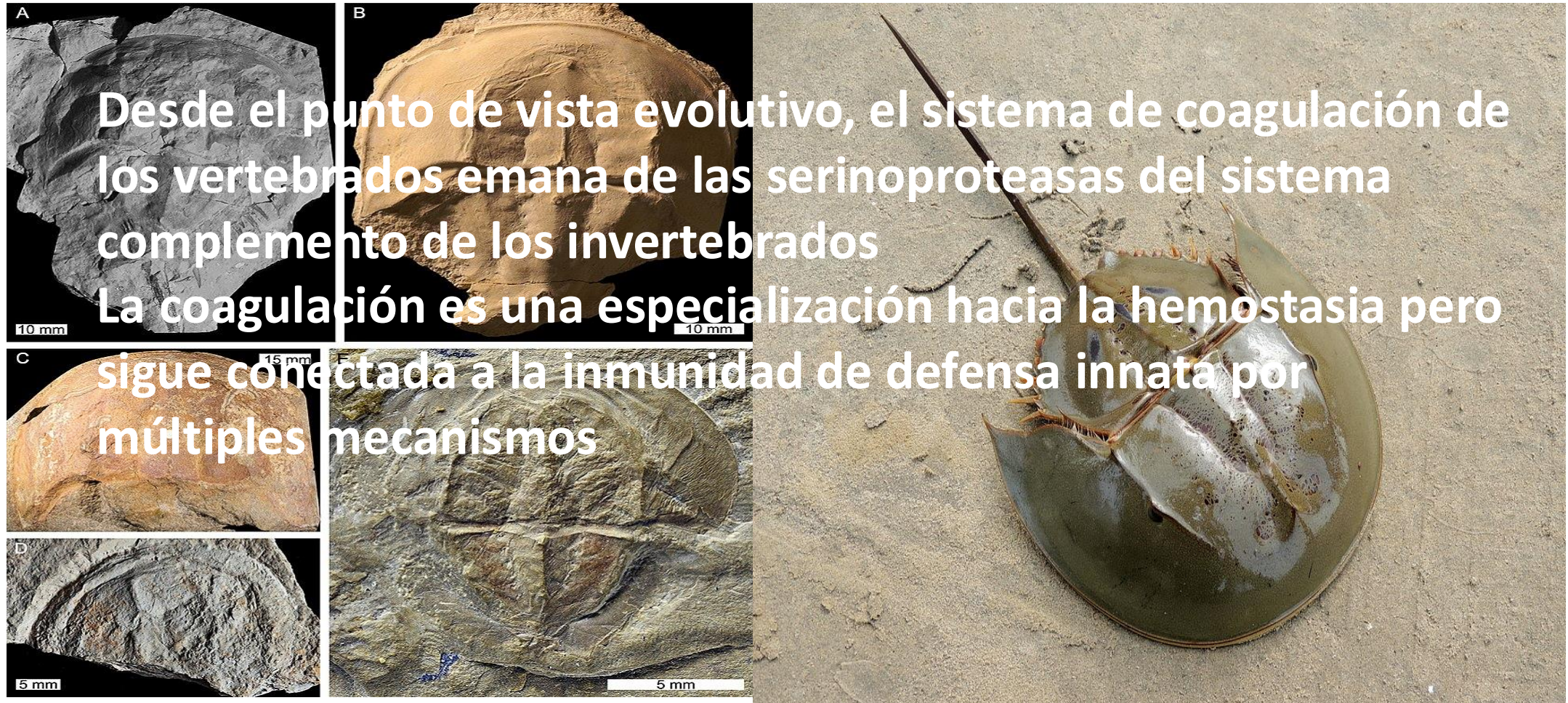
Hemostasia $\neq$ Coagulación

- El objetivo de la hemostasia es preservar la integridad de un sistema circulatorio que tiene áreas arteriales de alta presión y venosas de baja presión, con actores inactivos pero capaces de reaccionar en segundos a una injuria vascular y formar un trombo extravascular localizado y proporcional al daño.
- Para lograr una adecuada hemostasia participan más de 100 proteínas y células circulantes y de la pared vascular.
- En oposición a un tubo o cubeta, los trombos hemostáticos o patológicos son un sistema abierto con especies reactivas en rápida dilución según sea el flujo local.

EVOLUCIÓN DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN HASTA EL SER HUMANO



EL CANGREJO EN HERRADURA: UN ARTROPODO QUE VIVE DESDE HACE 450 MILLONES DE AÑOS



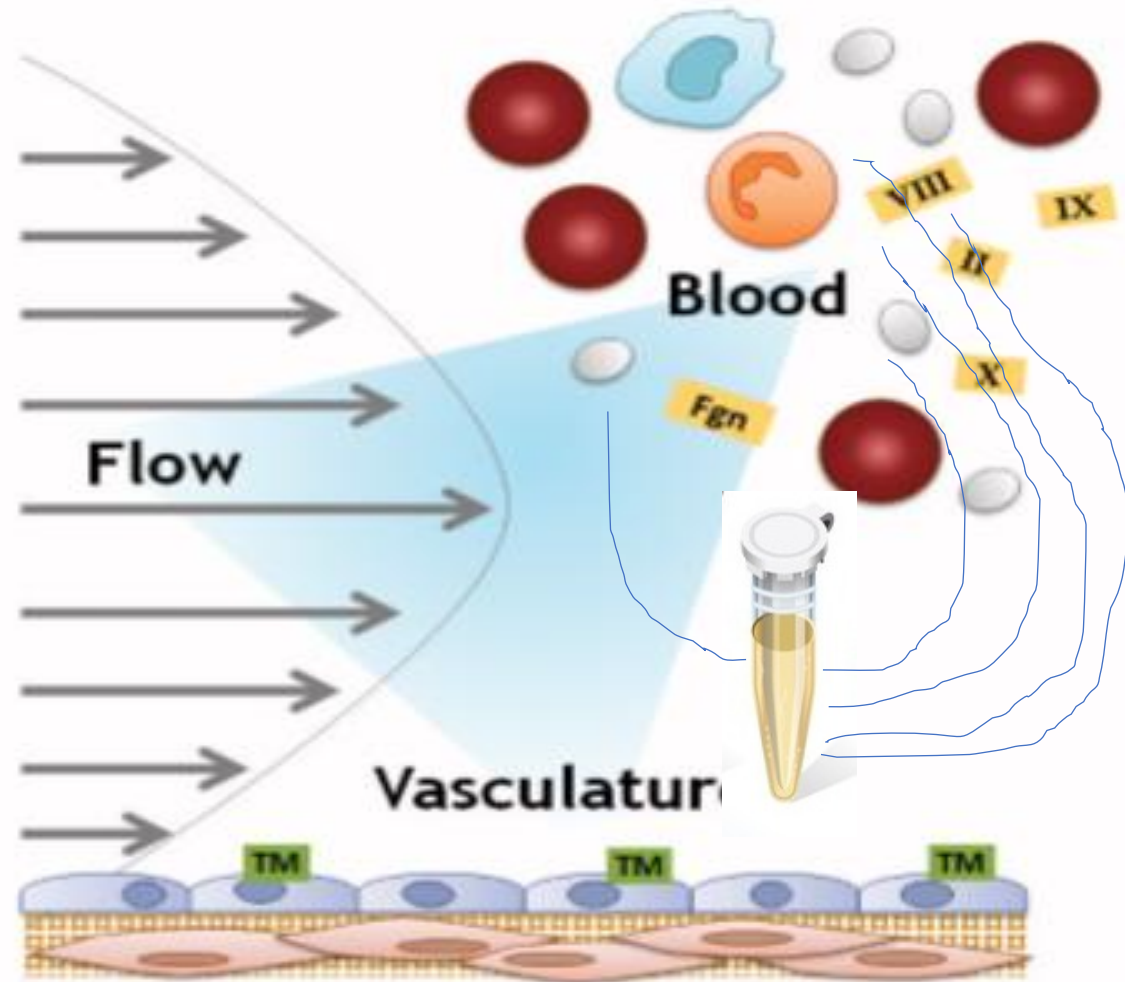
HEMOCIANINA AZUL EN SOLUCION, AMEBOCITOS Y HEMOLINFA, COAGULÓGENO Y FACTOR B DEL COMPLEMENTO



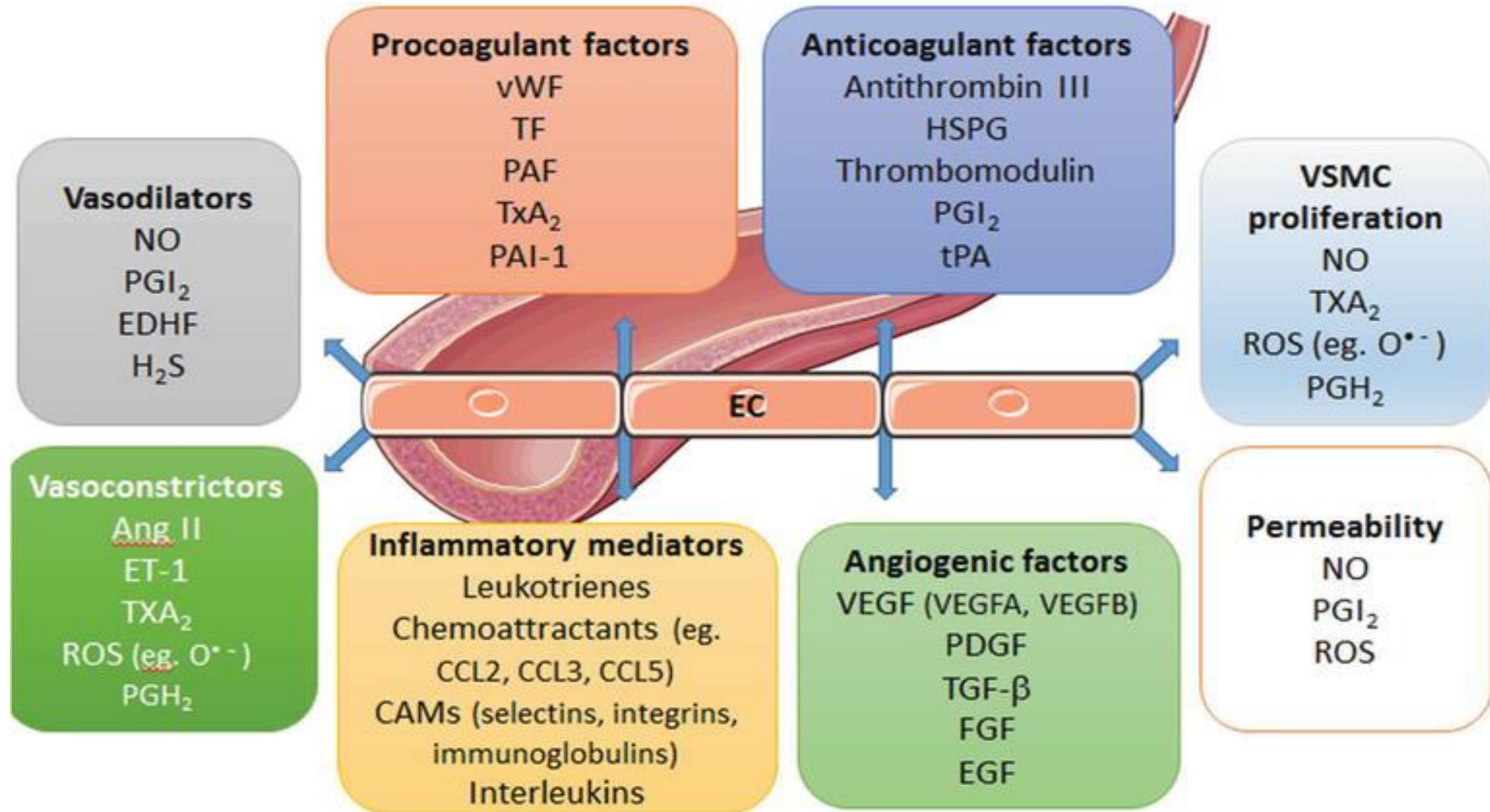
EXPLORAMOS LA HEMOSTASIA SIN CONSIDERAR EL FLUJO SANGUINEO: HACEN FALTA TRES PARA EL TANGO



Es difícil obtener un modelo de trombos hemostáticos o patológicos a flujos muy distintos y que contemple todos los actores

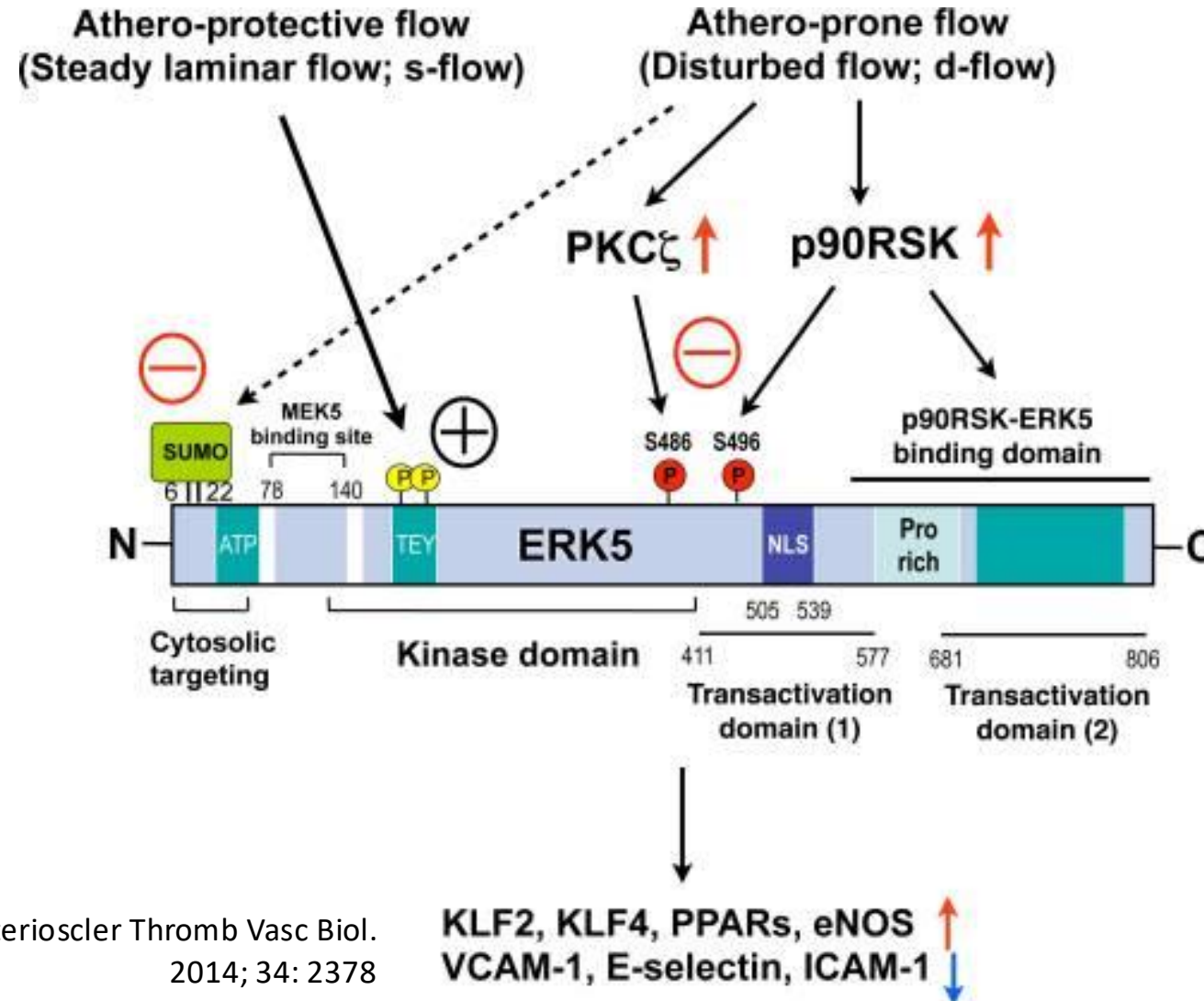


ENDOTELIO Y HEMOSTASIA



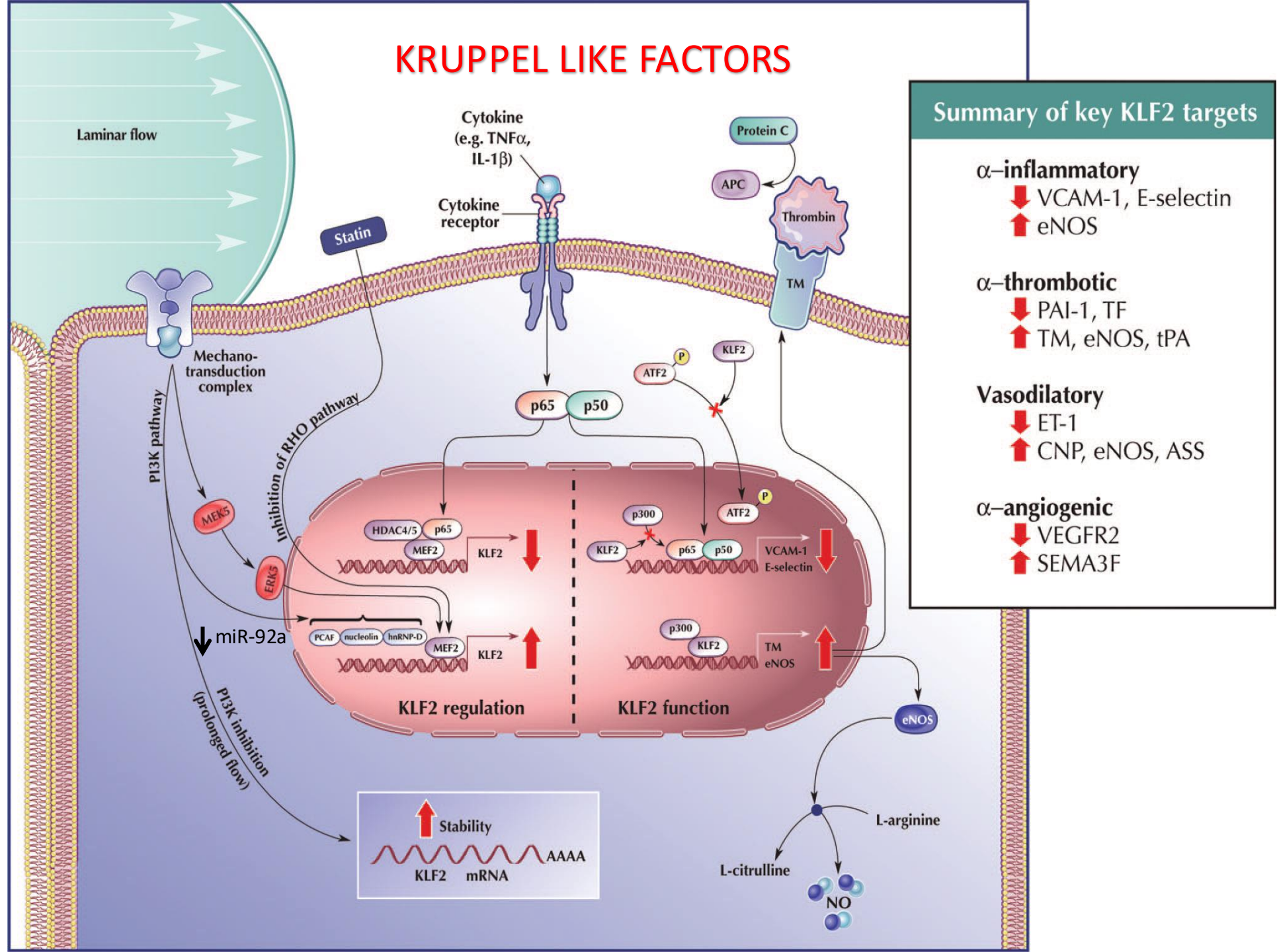
1 Kg y 500 m2 de capilares

Mecanotransducción endotelial

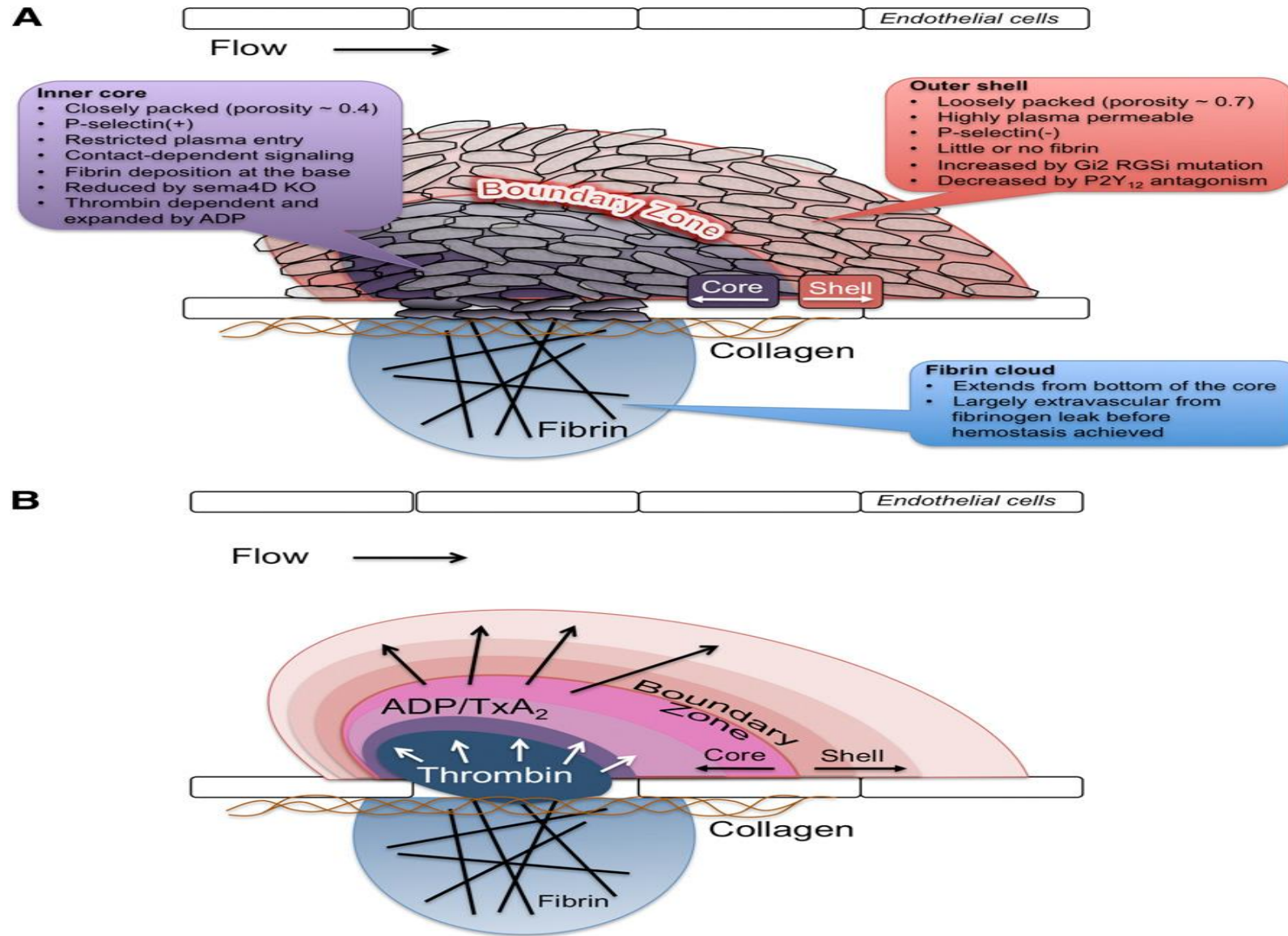


Abe J Arterioscler Thromb Vasc Biol.
2014; 34: 2378

KRUPPEL LIKE FACTORS

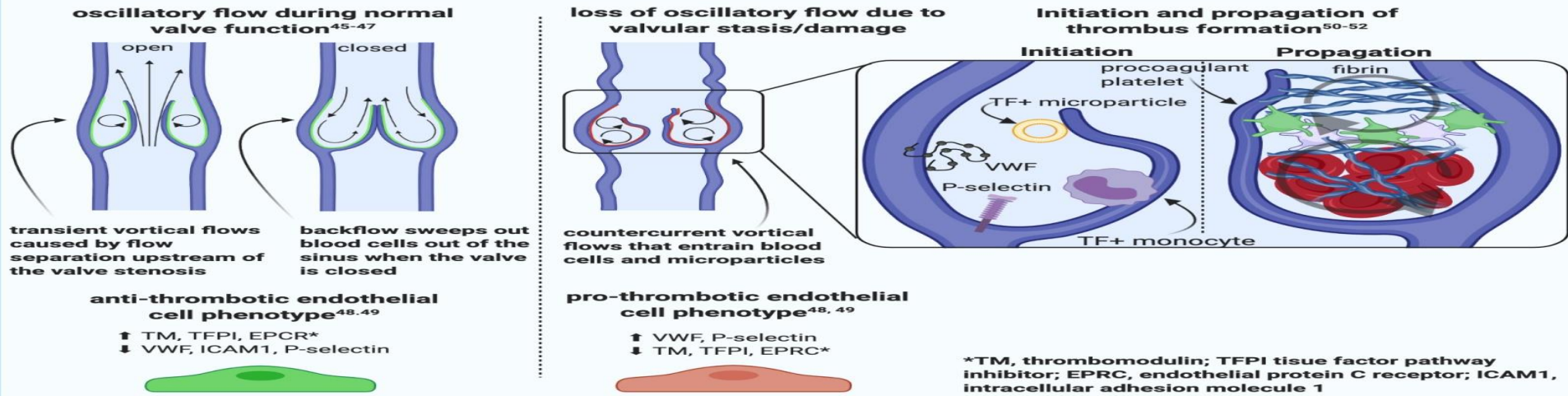


EL FLUJO DA FORMA AL TROMBO HEMOSTÁTICO

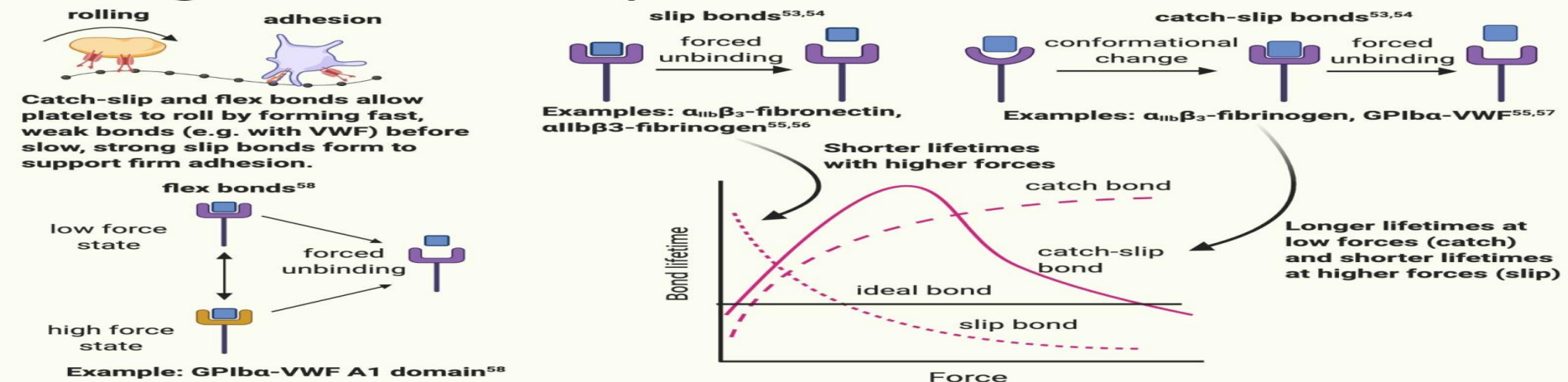


EL FLUJO SANGUINEO Y EL TROMBO VENOSO

Hemodynamically regulated pro- and anti-thrombotic mechanisms in venous valves



Rolling blood cells: Slip, catch, and flex bonds*



*Data from different experimental approaches supports different bond models for the receptor-ligand pairs.⁵⁹

IA: LA HEMOSTASIA COMO OBRA DE TEATRO

La coagulación sanguínea puede considerarse una **obra teatral biológica** con múltiples actores:

Los Actores Principales (Los "Héroes"):

- **Plaquetas**: Pequeños fragmentos celulares que detectan la lesión, se adhieren al sitio y forman un "tapón" inicial, como los primeros en llegar a la escena del crimen.

El Elenco de Apoyo (Los "Especialistas"):

- **Factores de Coagulación**: Un complejo equipo de proteínas (como el fibrinógeno y la protrombina) que se activan en secuencia, desencadenando una "cascada" de eventos para fortalecer el tapón inicial y crear una red más robusta.

La Escenografía y el Clímax:

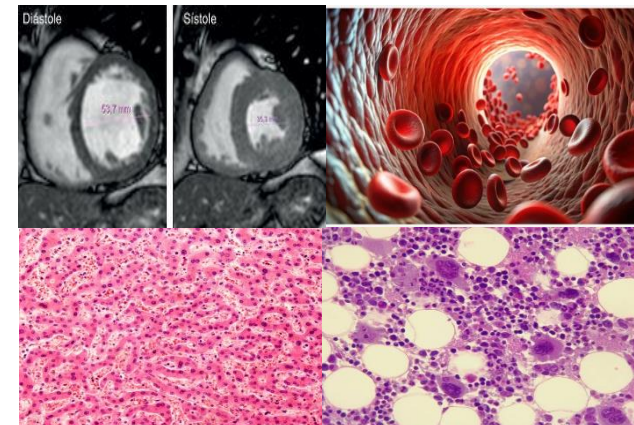
- **Fibrina**: Una proteína que se forma a partir del fibrinógeno, creando una red pegajosa y fibrosa (el "escenario") que atrapa más células sanguíneas y cementa el coágulo, solidificando la reparación.
- **Vasoconstricción**: El vaso sanguíneo se contrae (el "escenario se cierra") para reducir el flujo de sangre al área afectada, facilitando el trabajo de los actores.

El Guión (La Secuencia de Eventos):

1. ¡Corte! Se rompe un vaso sanguíneo (el inicio del drama).
2. ¡Acción! Las plaquetas son las primeras en llegar.
3. ¡Desarrollo! Los factores de coagulación entran en acción.
4. ¡Clímax! La fibrina crea la malla final.
5. ¡Final Feliz! El sangrado se detiene (el coágulo se forma).

Los que dejan el escenario limpio para la próxima función

1. El Sistema fibrinolítico plasmático
2. La fibrinólisis pericelular de las células que invaden el trombo



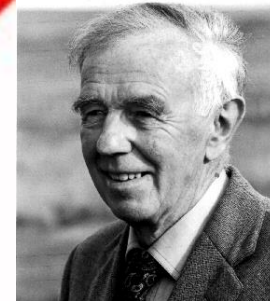
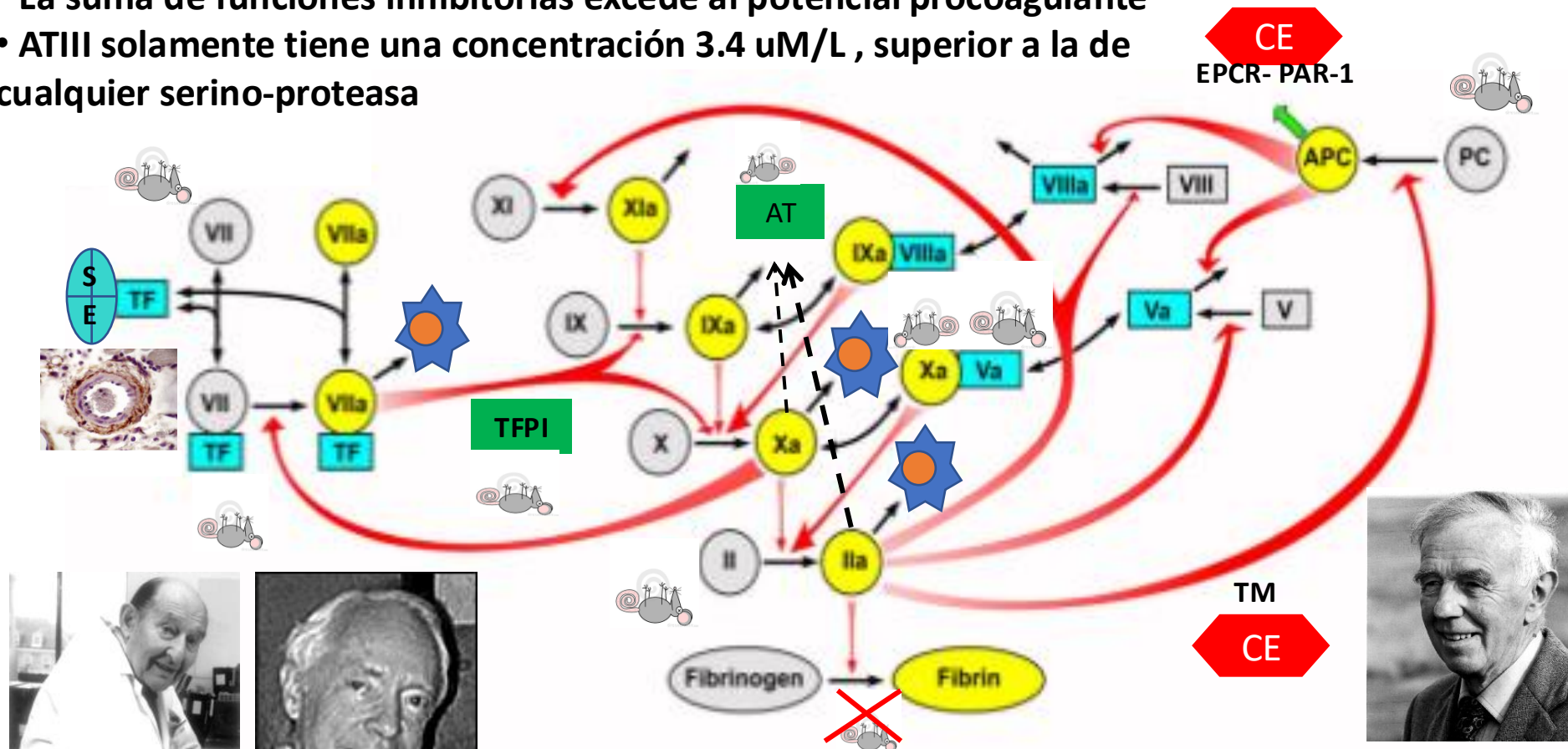
ACTORES PRINCIPALES CLASICOS

HEMOSTASIA PRIMARIA: PLAQUETAS Y FVW
SISTEMA DE COAGULACION. ACTIVACION E INHIBIDORES
SISTEMA FIBRINOLITICO. ACTIVACION E INHIBIDORES

LA CASCADA DE COAGULACIÓN (1964-2026)

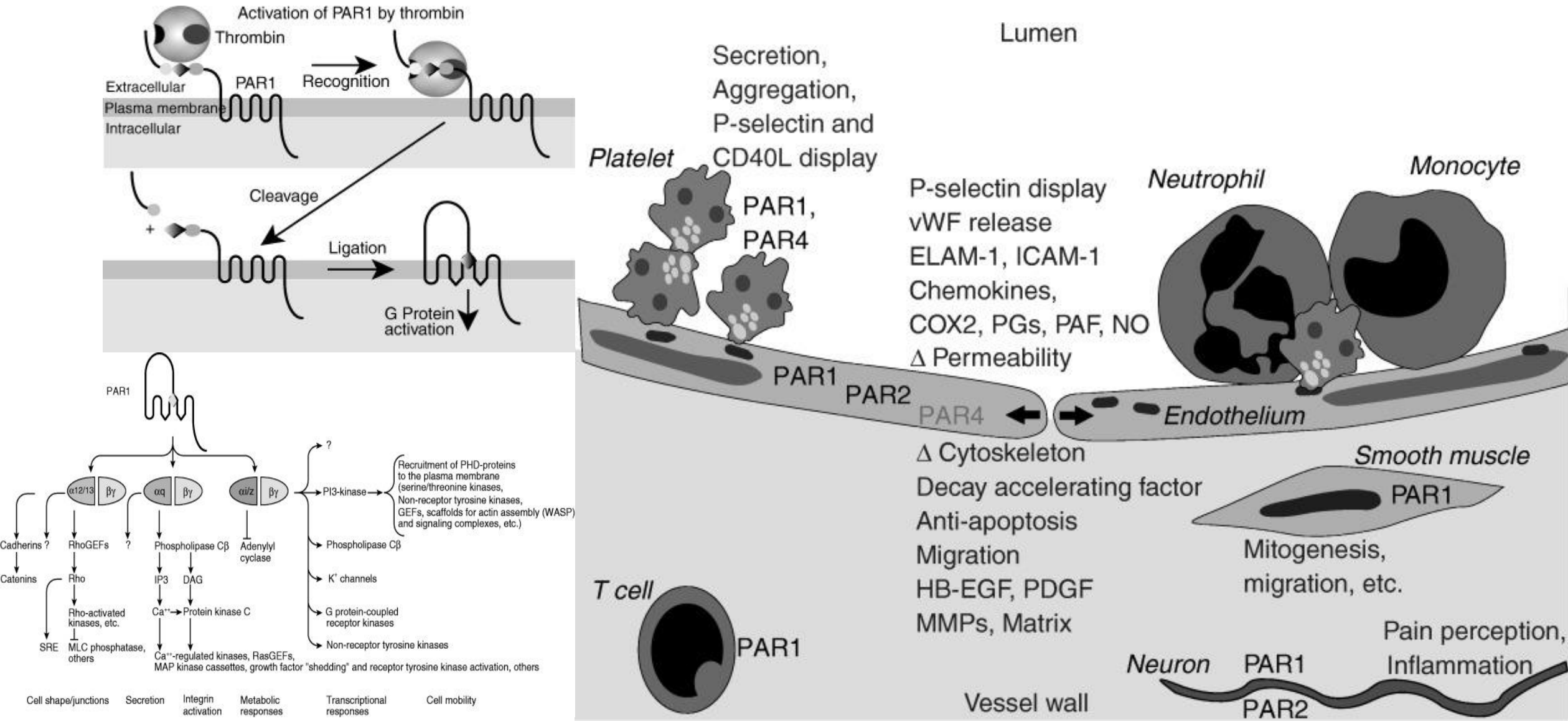
Iniciación → Amplificación → Propagación → Terminación

- Inventario y conectividad del sistema de coagulación
- Necesidad de una superficie apta para ensamblar complejos activadores (FT-FS)
- En ellos, cada enzima es 10.000 a 1.000.000 de veces más activa que en solución
- La suma de funciones inhibitorias excede al potencial procoagulante
- ATIII solamente tiene una concentración 3.4 $\mu\text{M/L}$, superior a la de cualquier serino-proteasa

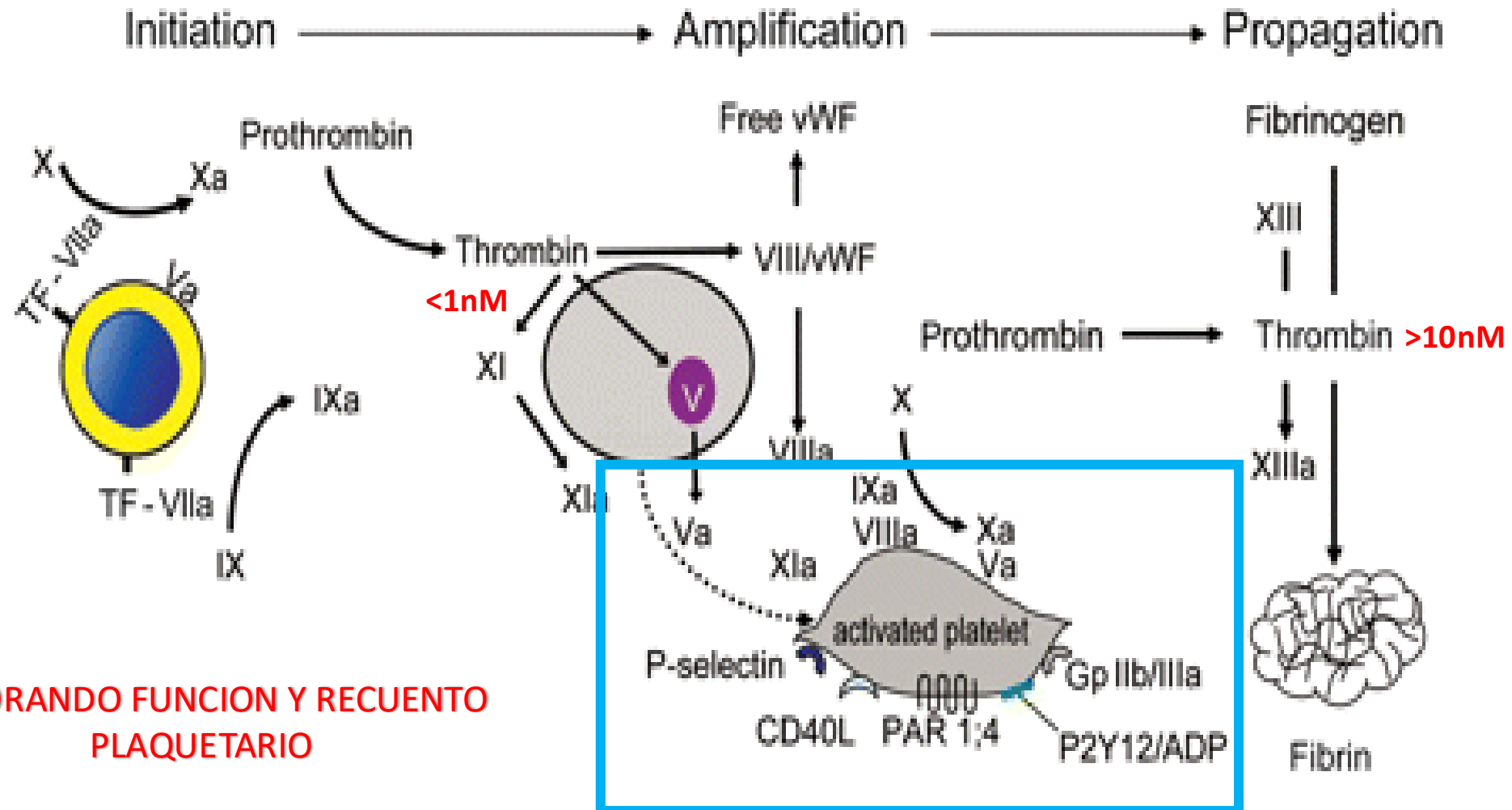


Modificado de Pantelev MA et al. Thromb Res 2015; 136: 699

FVIIa, Fxa y Trombina activan receptores PAR1, 2 y 4 de las células vecinas o incluidas en el trombo hemostático



¿CÓMO COAGULA LA SANGRE?



MEJORANDO FUNCION Y RECUENTO
PLAQUETARIO

TROMBOCITOPENIAS

1. Decreased Production

HEREDITARY THROMBOCYTOPENIAS
ACQUIRED THROMBOCYTOPENIAS

Chemotherapy, Viruses,
Alcohol, Nutritional
Deficiencies, Reduced
Thrombopoietin,
Marrow Infiltration

Bone Marrow

Decreased
Megakaryocytes

Decreased Platelets

2. Increased Destruction

A. Immune

(e.g., ITP, HIT, Drug-Induced)

Antibody-
Coated Platelets

Phagocytosis by
RES (Spleen/Liver)

B. Non-Immune (Consumption)

(e.g., TTP, DIC, Sepsis)

Platelets consumed
in Microthrombi

3. Sequestration / Dilution

A. Sequestration

Enlarged Spleen
(Splenomegaly)

Splenic Pooling

B. Dilution

Volume Resuscitation
/ Massive Transfusion

Hemodilution

TROMBOCITOPATIAS

CONGENITAS

- **Trastorno de adhesión: Bernard-Soulier syndrome** Alteración de GPIbIX previene la interacción plaquetaria con FvW y otras proteínas subendoteliales. Plaquetas grandes.
 - **Trastorno de agregación: Glanzmann thrombasthenia** Alteración en glicoproteína IIbIIIa necesarias para formar agregados plaquetarios
 - **Trastornos en los gránulos plaquetarios: Gray Platelet Syndrome.** Alteración en el refuerzo de agregantes plaquetarios al trombo hemostático.
- Diagnóstico por agregometría y citometría de flujo. Identificación de defecto genético. Control del sangrado episódico. Transfusiones. Agentes antifibrinolíticos, desmopresina.

ADQUIRIDAS

- **Medicamentos:** Aspirina, Inhibidores de P2Y12, Inhibidores de BTK
- **Enfermedades sistémicas:** Síndromes mieloproliferativos, Uremia
- **Procedimientos terapéuticos:** ECMO, By pass cardiopulmonar

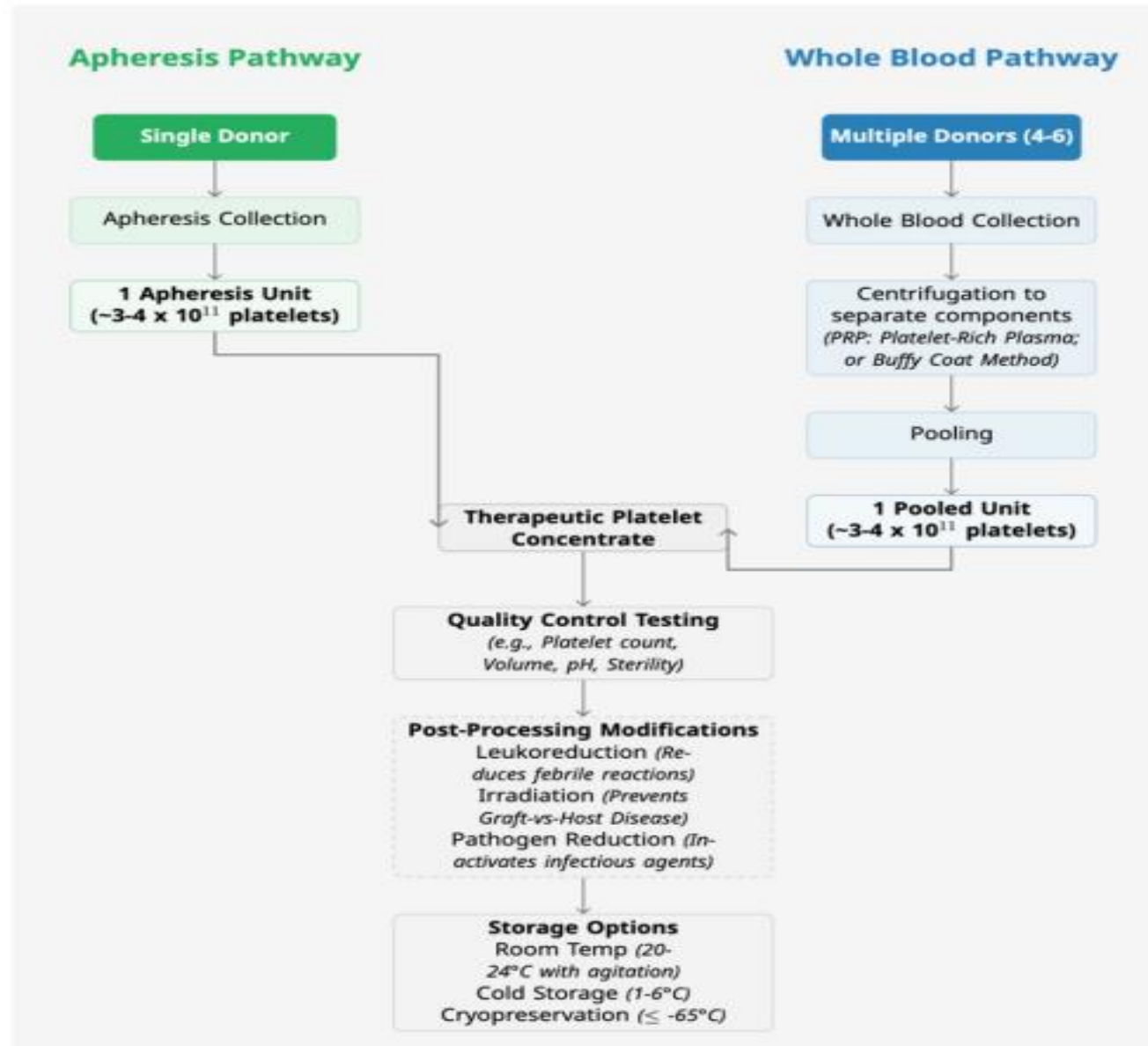
UMBRALES PLAQUETARIOS PARA INDICAR TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Contexto clínico	Recuento plaquetario
Prevención de sangrado espontáneo	< 10000 plaquetas
Cirugía ocular o en SNC	< 100000 plaquetas
Cirugía mayor	< 50000 plaquetas
CID	< 50000 plaquetas
Colocación de CVC	< 20000 plaquetas
Anestesia epidural	< 80000 plaquetas
Lavado bronco-alveolar	< 20000 plaquetas
Endoscopías	< 50000 plaquetas
Parto	Vaginal < 30000, Cesarea < 50000 plaquetas
Punción lumbar en neoplasias hematológicas	< 20000 plaquetas

CONTRAINDICACION PARA TRANSFUSION PLAQUETARIA

- En púrpura trombocitopénica trombótica, la deficiencia de ADAMTS 13 produce formación de microtrombos ricos en plaquetas en la microvasculatura, con trombocitopenia por consumo. La transfusión de plaquetas exacerba el daño isquémico orgánico. Tratamiento: plasmaféresis, inmunosupresión, caplacizumab (bloqueo del dominio A1 de FvW)
- En trombocitopenia inducida por heparina (HIT) se generan anticuerpos anti FP4-heparina que activan las plaquetas y producen trombosis arteriales y venosas con consumo plaquetario. La transfusión plaquetaria por trombocitopenia empeora la condición de hipercoagulabilidad.
Anticoagulación con anticoagulantes no heparínicos

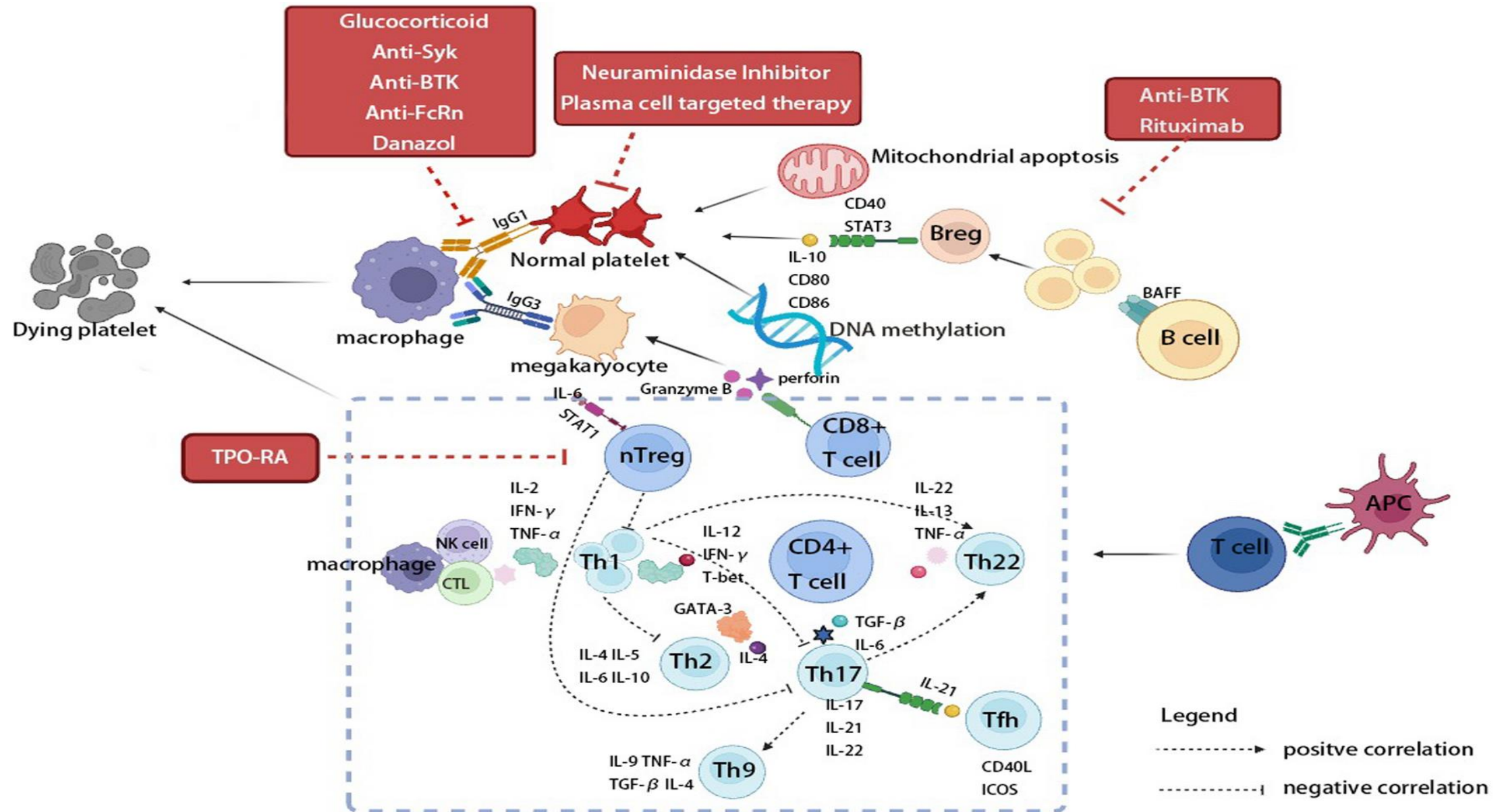
TRANSFUSIONES PLAQUETARIAS POR TROMBOCITOPENIAS O TROMBOCITOPATIAS



TRANSFUSION DE PRODUCTOS ALTERNATIVOS PLAQUETARIOS

- **Plaquetas tratadas para reducir patógenos.** Riesgo 0.1/1000.
Amotosalen/Riboflavina/UV. Menor calidad de plaquetas transfundidas
- **Plaquetas guardadas a 1-6°C.** Menor riesgo de infección. Mayor efectividad hemostática. Menor recuperación plaquetaria respecto a las plaquetas a temperatura ambiente. Efectivas durante 14-21 días vs hasta 7 días
- **Plaquetas criopreservadas a -80°C.** Menor agregación y mayor generación de trombina. Menor recuperación plaquetaria. Utilidad en requerimientos masivos
- **Liofilizados plaquetarios.** Preserva glicoproteínas de membrana y actividad procoagulantes. Menor recuperación plaquetaria. Uso en investigación. Escaso empleo en trauma y cirugías
- **El futuro:**
- **Plaquetas obtenidas por cultivos de stem-cells diferenciadas a megacariocitos.**
Aumento de stock de los bancos de sangre
- **Micropartículas plaquetarias con core biodegradable inerte o con actividad específica (ej antitumoral) y recubierto de membranas plaquetarias.** Sello vascular, infiltración intratumoral, neutralización de moléculas bacterianas en sepsis

DISFUNCION INMUNE EN PTI



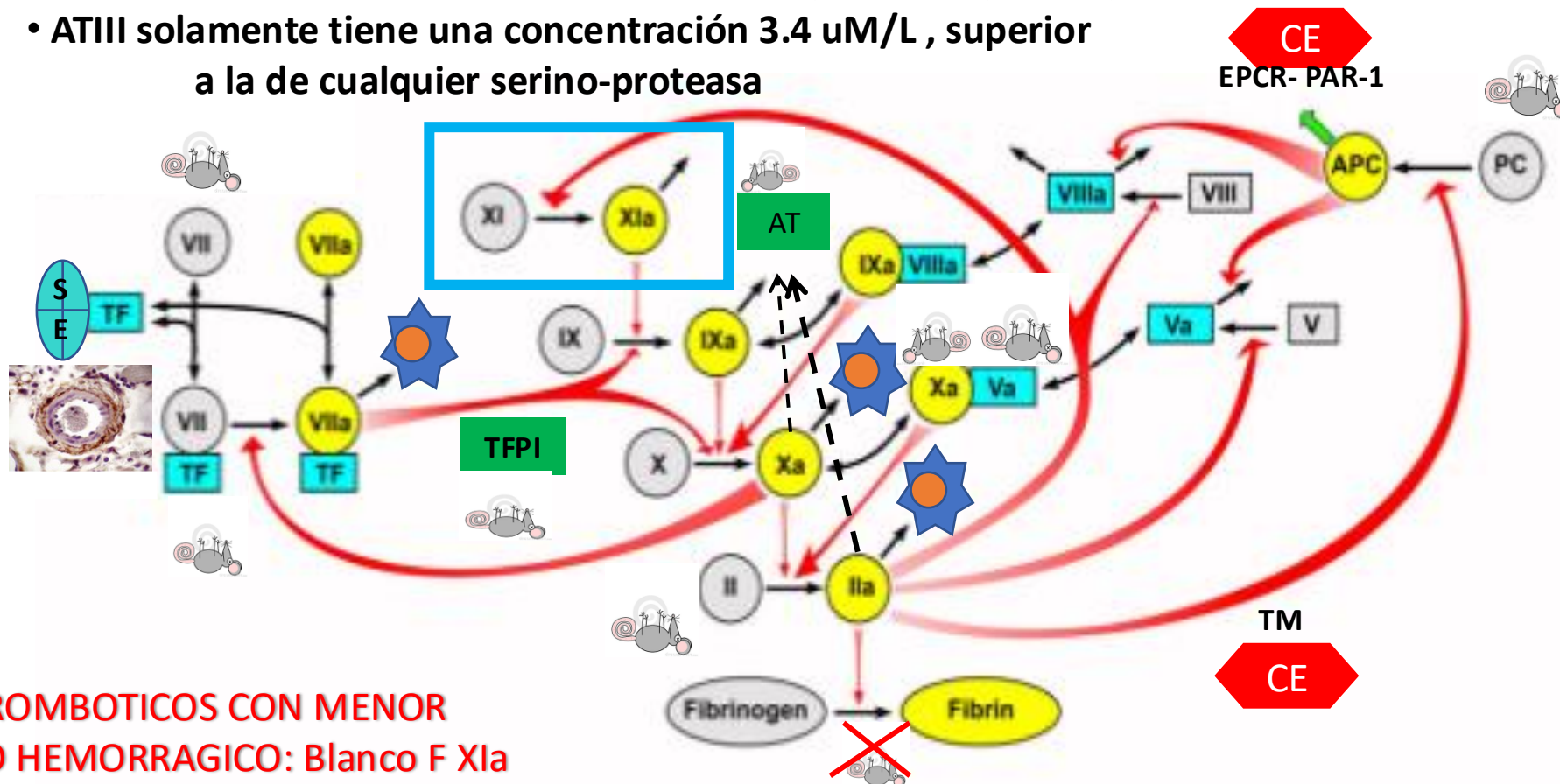
FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

- **VAYHIT2**, estudio randomizado doble ciego de inhibidor de receptor BAFF ivalumab 1 x mes EV+ eltrombopag x 16 semanas y tapering en 8 semanas vs placebo + eltrombopag igual dosis en ITP con falla a primera línea con corticoides +/- IG Ev y plaquetas < 30000/ul. SANOFI. **Segunda línea breve, precoz y enérgica modifica la evolución de ITP?** ASH 2025 LBA 2.
Resultados: prolongó tiempo a fallo de tratamiento, redujo la fatiga, facilitó el tapering de eltrombopag, y retrasó la necesidad de terapias subsecuentes, sin incremento del riesgo de infección.
- **LUNA3**, estudio en PTI persistente o crónico, de rilzabrutinib contra placebo, inhibidor covalente de BTK 400 mg 2xd por 6 meses
Resultados: plaquetas > 50000/ul o doble de la cifra inicial 65% vs 33%, 23% sin necesidad de rescates vs 0%; respuesta duradera al año 29%, reducción de sangrado, respuestas a los 15 días en los respondedores, reducción en score de fatiga. ASH 2024 Plenary sesión #5. SANOFI.
- **SUTIMLIMAB**. Estudio en PTI crónico refractario a TPO-RA 66% y /o Rituximab 80%, 1/3 esplenectomizados. Inhibidor de C1s en la vía clásica de complemento. EV 2 x sem. BIOVERATIB
Resultados: 75% respuestas rápidas (rto > 50000/ul sin sangrado) sin eventos adversos mayores.
Broome CM y col. Blood Adv 2023, 987.
- **EFGARTIGIMOD**. Estudio en PTI crónico 65% con tres líneas previas de tratamiento. 37% esplenectomizados Rto plaquetario < 20000/ul. Inhibidor de Receptor FC de Inmunoglobulina. ARGENX
Resultados: 22% respuestas vs 5% con placebo. Broome CM y col. Lancet 2023; 402: 1648

LA CASCADA DE COAGULACIÓN (1964-2026)

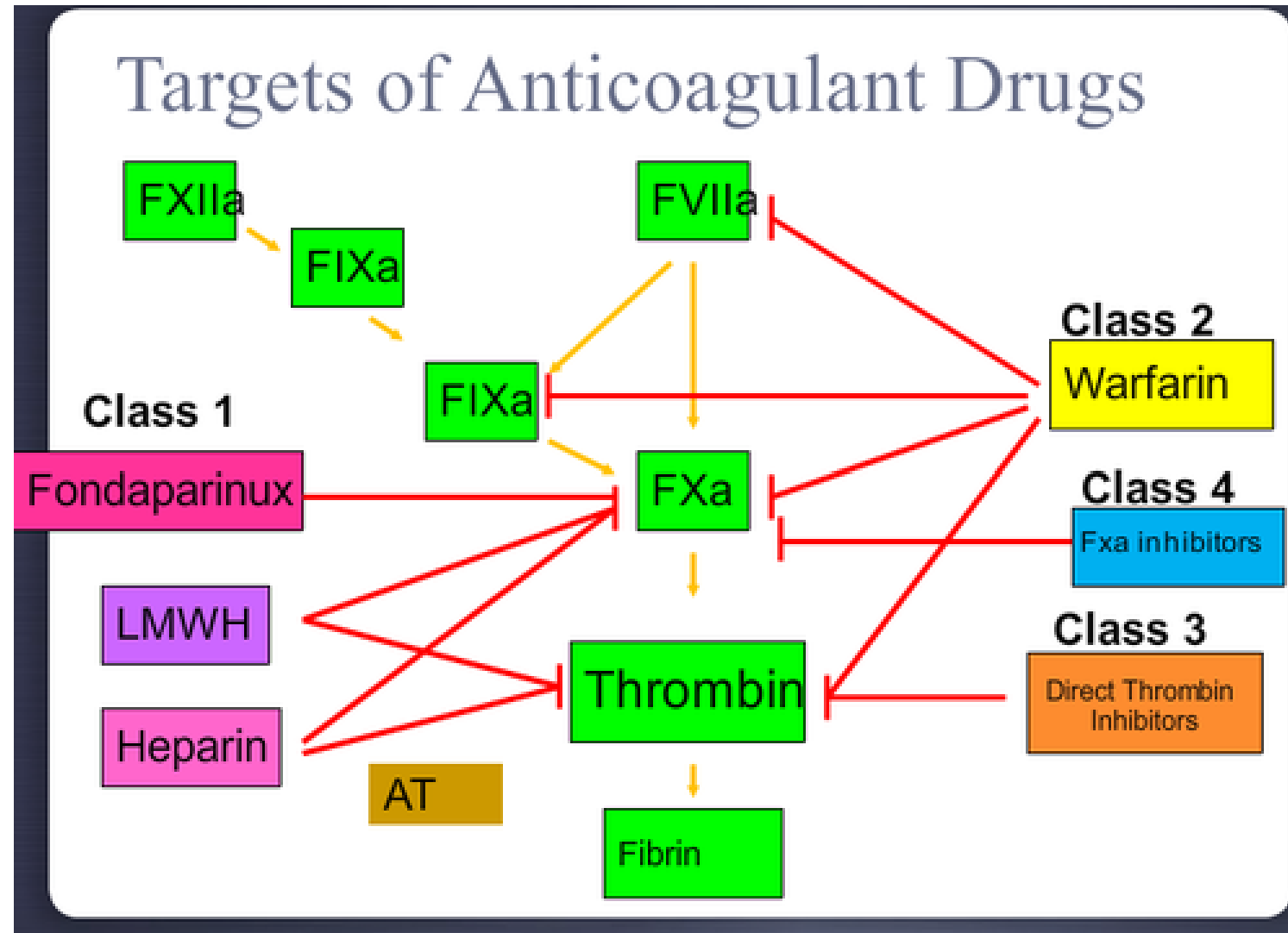
Iniciación → Amplificación → Propagación → Terminación

- Inventario y conectividad del sistema de coagulación
- Necesidad de una superficie apta para ensamblar complejos activadores (FT-FS)
- En ellos, cada enzima es 10.000 a 1.000.000 de veces más activa que en solución
- La suma de funciones inhibitorias excede al potencial procoagulante
- ATIII solamente tiene una concentración 3.4 $\mu\text{M/L}$, superior a la de cualquier serino-proteasa



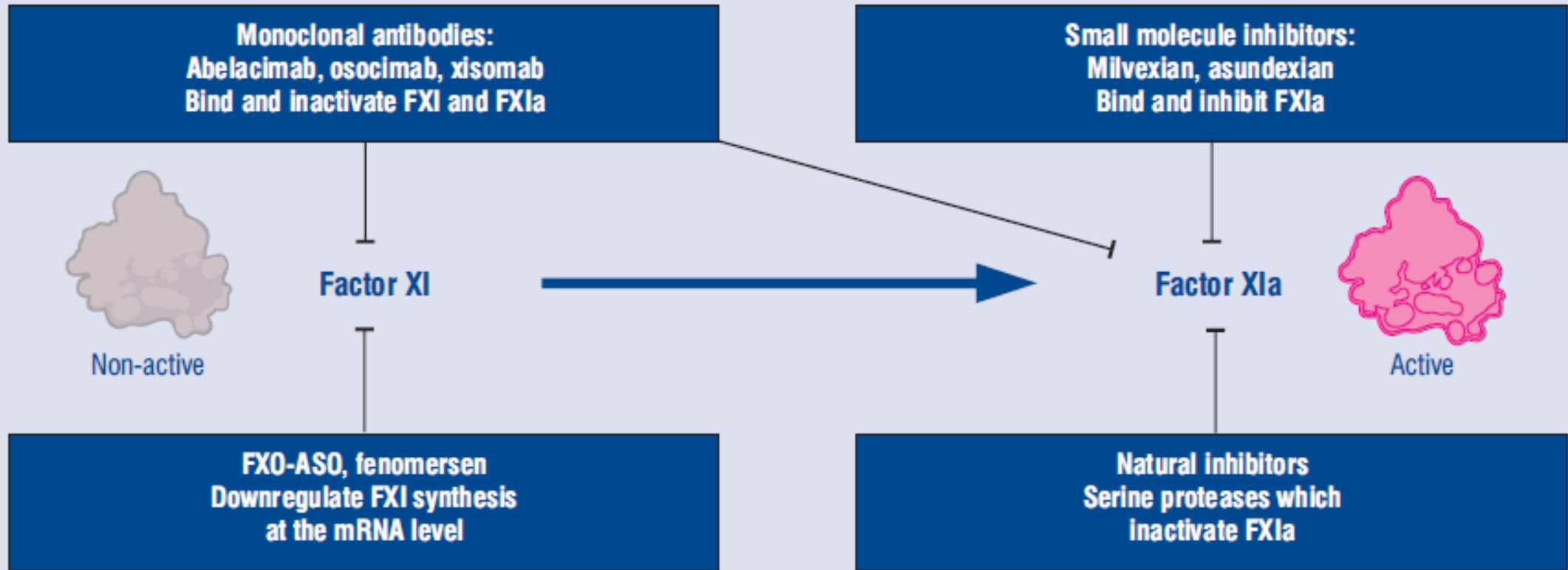
ANTITROMBOTICOS CON MENOR
RIESGO HEMORRAGICO: Blanco F XIa

BLANCOS DE ANTICOAGULANTES QUE PROVOQUEN MENOS SANGRADO



INHIBIDORES DE FXI -FXIa

Central illustration. Mechanisms of factor XI inhibition. FXI — factor XI; FXIa — activated factor XI; FXIIa — activated factor XII



CARACTERÍSTICAS DE INHIBIDORES DE FXIA RESPECTO DE XA

- El bloqueo de una vía de amplificación intrínseca versus el bloqueo de la vía común daría la ventaja de menor riesgo hemorrágico
- Es posible que inhibir FXIa sea solamente efectivo en patologías donde la activación de la vía intrínseca sea predominante. Menor eficacia en FA?
- Consistente disminución de sangrado mayor y clínicamente relevante comparado con DOACs. Blanco adecuado: riesgo hemorrágico elevado, edad avanzada, cánceres GI y urinarios, pacientes con enfermedad renal avanzada
- Reversión? Bridging? Costos? Re-educación del personal médico

INHIBIDORES DE FXI COMO ANTITROMBÓTICOS DE MENOR RIESGO HEMORRÁGICO

Agente	Clase	Mecanismo de acción	Ruta/dosis	Cl renal	Cl hepático	Estudios	Ventajas
Milvexian	Pequeña molécula Anti FXIa	Selectivo Reversible	Oral 1 o 2 xd	Mínimo	CYP 3 A4	AXIOMATIC TKR (TEV prevención) AXIOMATIC SSP (Stroke prevención). Bajo sangrado pero escasa reducción de ACV En curso LIBREXIA AF 100 mg 2xd y LIBREXIA ACS y LIBREXIA Stroke 25 mg 2x d	Bajo sangrado mayor Vía oral
Asundexian	Pequeña molécula Anti FXIa	Selectivo FXIa	Oral	Mínimo	CYP	PACIFIC AF (< sangrado que apixaban) PACIFIC AMI (SCA con doble antiagregación) OCEANIC AF (Escasa reducción de ACV) OCEANIC STROKE ACV no cardio-embólico junto con antiagregación	Menor sangrado Igual sangrado e igual eventos isquémicos 6.2% de ACV vs 8.4% NNT 53
Abelacimab	Ac monoclonal	Inhibe FXI y FXIa	SC 1x mes	No	No (SRE)	AZALEA-TIMI 71 en FA (< SM y CRNM que rivaroxaban) 2,6 vs 8.2 MAGNOLIA (Ca GI y urinario vs dalteparina) LILAC -TIMI76 (FA alto riesgo no anticoagulable)	Las ventajas en sangrado mayor son independientes de edad, ClCreat y uso de antiagregantes

ESTUDIO DE TROMBOFILIAS

PC activity and *PROC1*

Free PS antigen and *PROS1*

AT activity and *SERPINC1*

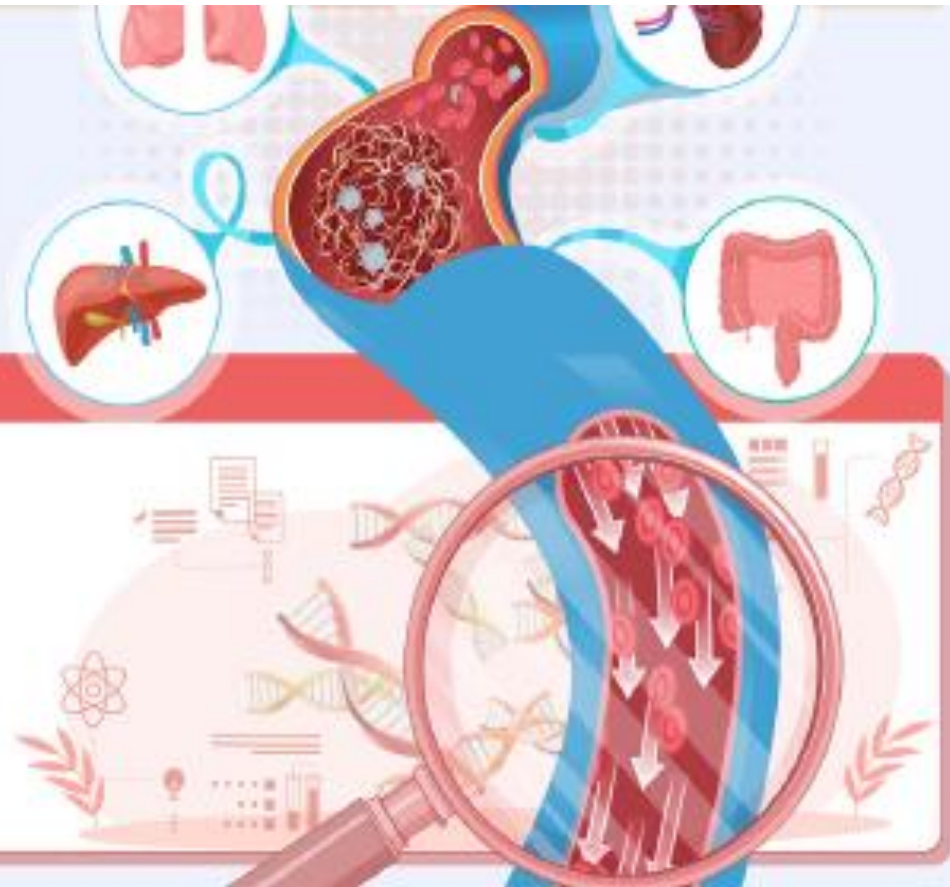
Factor V Leiden

Prothrombin G20210A

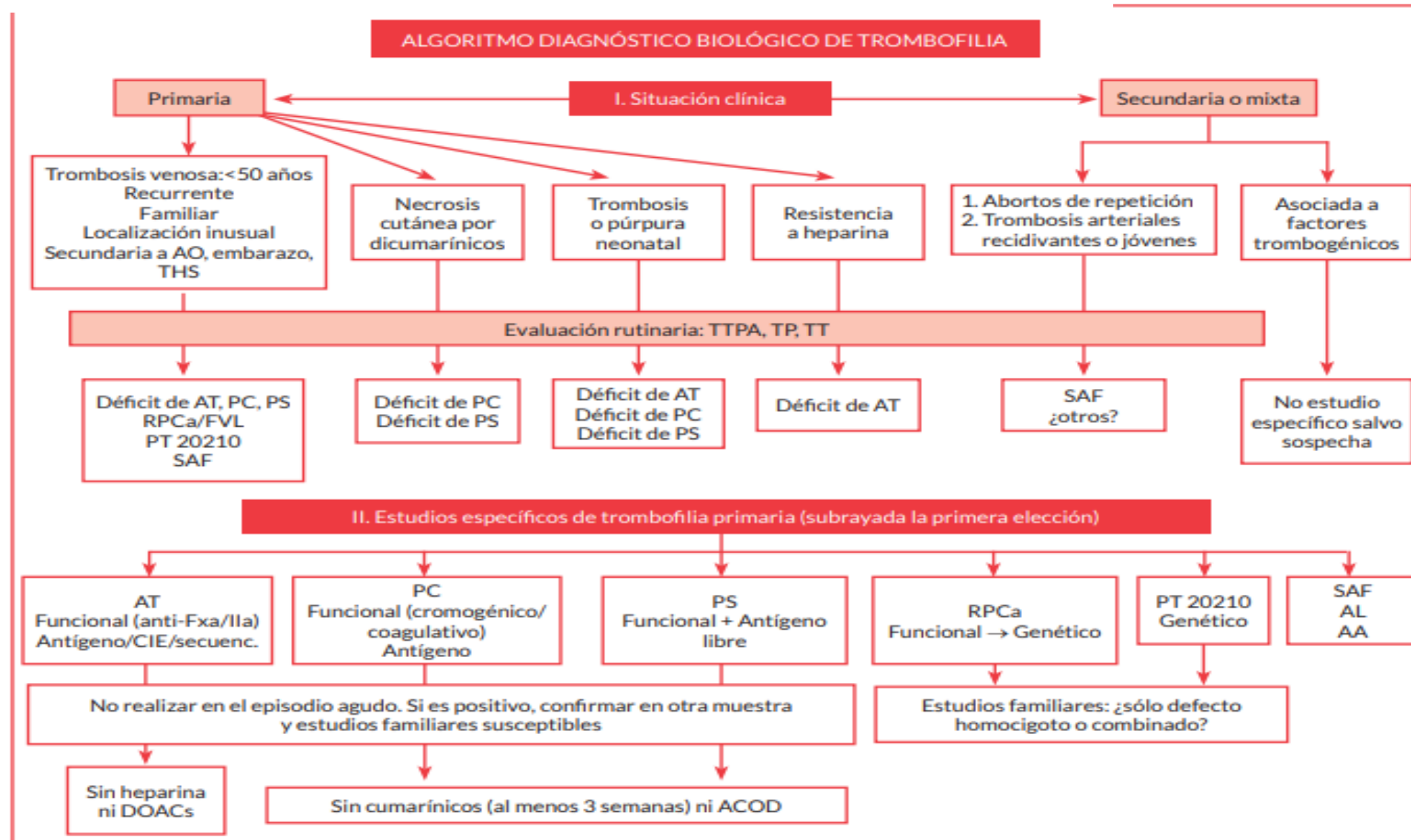
F2 mutations (Arg541/596)

② Diagnosis: types of hereditary thrombophilia

- PC deficiency: PC activity ↓ and/or *PROC1* damaging mutation
- PS deficiency: free PS antigen ↓ and/or *PROS1* damaging mutation
- Factor V Leiden or prothrombin G20210A variant
- Antithrombin-resistance associated *F2* mutations
- Homozygous or combined hereditary deficiencies



TROMBOFILIAS ALGORITMO



PRO Y CONTRAS DE LOS ESTUDIOS DE TROMBOFILIA EN TEV

Tabla 6. Potenciales ventajas e inconvenientes de la realización de estudios de trombofilia en pacientes con ETV

Ventajas	Inconvenientes
Identifica factores implicados en el desarrollo de trombosis.	Efectos psicológicos negativos en portadores (estigma social, sentimiento de culpa por transmisión a descendientes).
Estimula el cambio de estilo de vida: eliminar o reducir factores de riesgo (estrógenos, obesidad, sedentarismo).	Las recomendaciones sobre factores de riesgo evitables son las mismas con o sin trombofilia.
Facilita recibir una correcta profilaxis en situaciones de riesgo.	Profilaxis en situaciones de riesgo independiente de la presencia de trombofilia.
Puede asistir en el consejo sobre el riesgo de recurrencia y puede influir en el manejo clínico del paciente (terapia anticoagulante prolongada).	El riesgo de recurrencias no es completamente predecible, y el riesgo de sangrado puede superar al de recurrencia en tratamientos más prolongados.
Facilita la identificación de familiares con potencial riesgo de trombosis.	Falsa seguridad en familiares negativos. Posibilidad de detectar no consanguinidad.
Facilita una respuesta más rápida ante los primeros signos de trombosis.	La respuesta clínica debe ser igual independiente de la trombofilia.
No es complicado metodológicamente.	Coste económico.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 7. Potenciales ventajas e inconvenientes de la realización de estudios de trombofilia en familiares de portadores de una alteración.

Ventajas	Inconvenientes
Anima estilos de vida saludable.	Puede inducir una actitud fatalista y tener efectos psicológicos negativos (ansiedad, culpabilidad, estigmatización).
Facilita decisiones sobre factores de riesgo modificables (anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva).	Falsa seguridad en sujetos sin alteraciones.
Sensibilización positiva ante signos iniciales de episodios trombóticos.	Aumento de estrés y paranoia.
Profilaxis antitrombótica en situaciones de alto riesgo en sujetos con trombofilia severa.	Los beneficios de la profilaxis todavía no están claramente sustentados y pueden variar atendiendo al defecto trombofílico y la historia familiar de trombosis.
Facilitan al clínico un diagnóstico y tratamiento precoz del evento trombótico.	
Es más barato y fácil (búsqueda dirigida).	Implica cierto coste económico.

Fuente: elaboración propia.

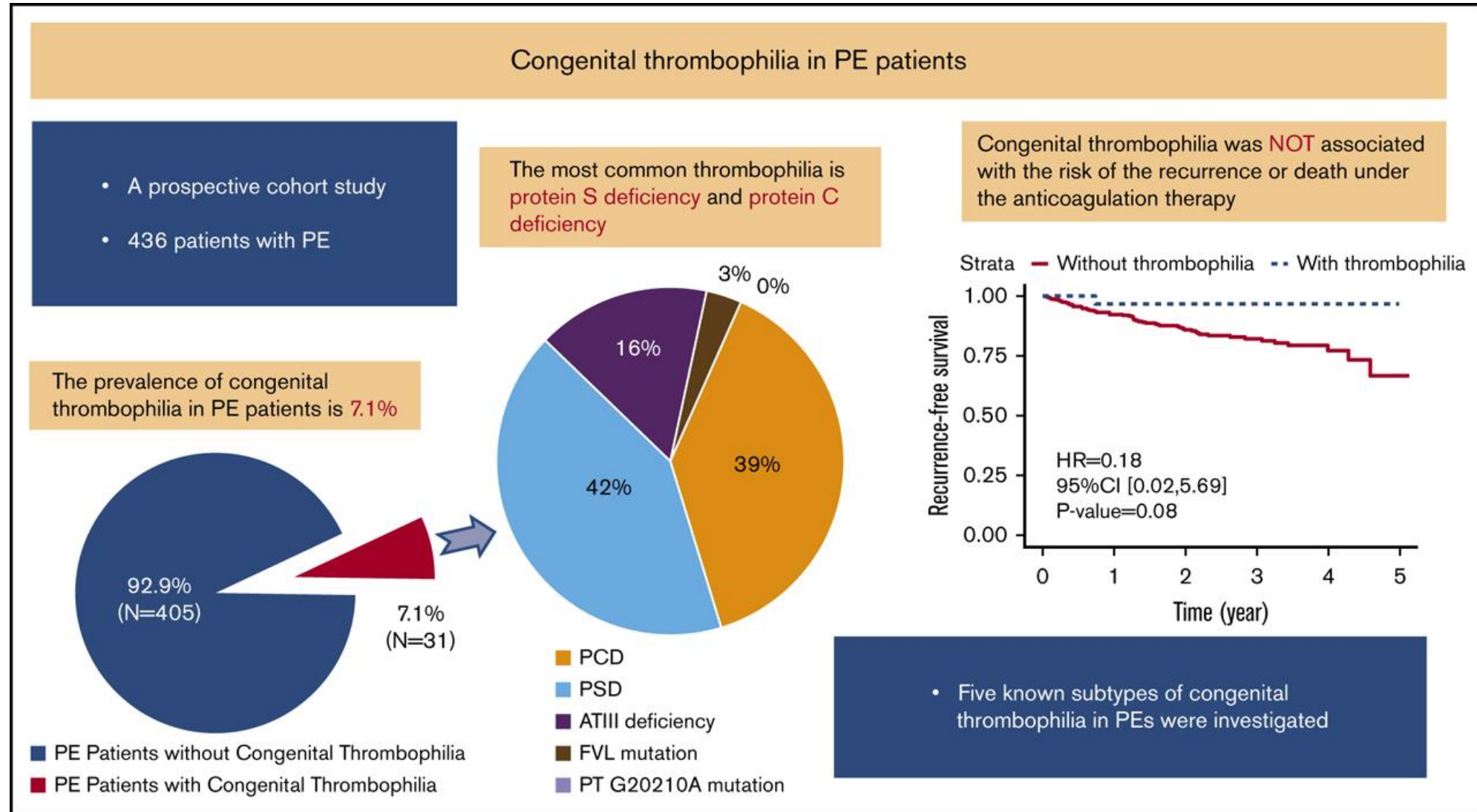
ESTUDIOS DE TROMBOFILIA

Patient with VTE → initial assessment: Age - Major VTE risk factors - VTE site - Family history - Hormonal context → Selective thrombophilia testing																																				
1 When to test Indication by clinical scenario	2 How to test Panel - Timing - Anticoagulant interference		3 Results and management Risk stratification - Therapeutic implications																																	
✔ Recommended • Unprovoked VTE if < 40-50 years • Recurrent unprovoked VTE (first event < 40-50 years) • Hormonal VTE (COC, MHT, pregnancy) - if AC • Unusual-site VTE (cerebral, splanchnic) + JAK2/MPN • Recurrent pregnancy loss (aPL testing)	Testing panel Inherited: AT activity - PC activity - Free PS antigen - FVL - F2 G20210A Acquired: Lupus anticoagulant - aCL IgG/IgM - aβ2GPI IgG/IgM Optimal timing Phenotypic tests: 3-6 months post-event or post-partum Genetic tests: Anytime (FVL, F2 G20210A unaffected by anticoagulation)		<table><tr><th>Risk</th><th>Thrombophilia</th><th>Recurrence/ year</th><th>AC duration</th></tr><tr><td>High</td><td>Antithrombin deficiency</td><td>8-10%/year</td><td>Indefinite</td></tr><tr><td>High</td><td>Triple/double + APS</td><td>≥5%/year</td><td>Indefinite - VKA</td></tr><tr><td>High</td><td>Homo FVL - FVL+F2 double het</td><td>NA</td><td>Extended if unprovoked</td></tr><tr><td>Mod-H</td><td>PS deficiency (het)</td><td>6-8%/year</td><td>Extended if unprovoked</td></tr><tr><td>Mod</td><td>PC deficiency (het)</td><td>5-6%/year</td><td>Extended if unprovoked</td></tr><tr><td>Low</td><td>Het FVL - Het F2 G20210A</td><td>3-4%/year</td><td>Standard duration</td></tr><tr><td>Low</td><td>Isolated aCL/ aβ2GPI (low-med)</td><td>~1%/year</td><td>Standard - reassess 12 wk</td></tr></table>		Risk	Thrombophilia	Recurrence/ year	AC duration	High	Antithrombin deficiency	8-10%/year	Indefinite	High	Triple/double + APS	≥5%/year	Indefinite - VKA	High	Homo FVL - FVL+F2 double het	NA	Extended if unprovoked	Mod-H	PS deficiency (het)	6-8%/year	Extended if unprovoked	Mod	PC deficiency (het)	5-6%/year	Extended if unprovoked	Low	Het FVL - Het F2 G20210A	3-4%/year	Standard duration	Low	Isolated aCL/ aβ2GPI (low-med)	~1%/year	Standard - reassess 12 wk
Risk	Thrombophilia	Recurrence/ year	AC duration																																	
High	Antithrombin deficiency	8-10%/year	Indefinite																																	
High	Triple/double + APS	≥5%/year	Indefinite - VKA																																	
High	Homo FVL - FVL+F2 double het	NA	Extended if unprovoked																																	
Mod-H	PS deficiency (het)	6-8%/year	Extended if unprovoked																																	
Mod	PC deficiency (het)	5-6%/year	Extended if unprovoked																																	
Low	Het FVL - Het F2 G20210A	3-4%/year	Standard duration																																	
Low	Isolated aCL/ aβ2GPI (low-med)	~1%/year	Standard - reassess 12 wk																																	
⚠ Consider • Minor transient risk factor (e.g. long-haul travel) • Family screening: AT/PC/PS in women of childbearing age • CTEPH without prior PE (young patient or APS features) • Strong family history + contraception decision	Anticoagulant interference <table><tr><th>Test</th><th>VKA</th><th>DOAC</th><th>Alternative / Washout</th></tr><tr><td>Antithrombin</td><td>-</td><td>↑ FP</td><td>FXa/FIIa assay ≥ 4 days washout</td></tr><tr><td>PC</td><td>↓</td><td>↑ FP</td><td>Chromogenic assay ≥ 2 weeks / ≥ 4 days</td></tr><tr><td>PS</td><td>↓</td><td>↑ FP</td><td>Free antigen ≥ 2 weeks / ≥ 4 days</td></tr><tr><td>Lupus AC</td><td>↓ ↑</td><td>↑ FP</td><td>Charcoal (screen only) aPS/PT</td></tr><tr><td>aCL - aβ2GPI</td><td>-</td><td>-</td><td>Unaffected</td></tr><tr><td>FVL - F2</td><td>-</td><td>-</td><td>Unaffected (genetic test)</td></tr></table>		Test	VKA	DOAC	Alternative / Washout	Antithrombin	-	↑ FP	FXa/FIIa assay ≥ 4 days washout	PC	↓	↑ FP	Chromogenic assay ≥ 2 weeks / ≥ 4 days	PS	↓	↑ FP	Free antigen ≥ 2 weeks / ≥ 4 days	Lupus AC	↓ ↑	↑ FP	Charcoal (screen only) aPS/PT	aCL - aβ2GPI	-	-	Unaffected	FVL - F2	-	-	Unaffected (genetic test)	Key management rules > APS: VKA mandatory (INR 2-3); DOACs contraindicated in triple+ > Severe thrombophilia: DOACs comparable to VKA (ISTH SSC 2024) > Pregnancy + AT def.: LMWH + AT concentrate at delivery (SFTH 2025) > Hormonal therapy: Transdermal oestrogen preferred over oral > Cancer VTE: DOAC/LMWH irrespective of thrombophilia status					
Test	VKA	DOAC	Alternative / Washout																																	
Antithrombin	-	↑ FP	FXa/FIIa assay ≥ 4 days washout																																	
PC	↓	↑ FP	Chromogenic assay ≥ 2 weeks / ≥ 4 days																																	
PS	↓	↑ FP	Free antigen ≥ 2 weeks / ≥ 4 days																																	
Lupus AC	↓ ↑	↑ FP	Charcoal (screen only) aPS/PT																																	
aCL - aβ2GPI	-	-	Unaffected																																	
FVL - F2	-	-	Unaffected (genetic test)																																	
✗ Not recommended • Major surgery > 30 min general anaesthesia • Immobilization > 3 days • Cancer-associated VTE • COC initiation (no personal/family VTE history) • Routine family screening			No thrombophilia detected > Standard VTE guidelines apply > Duration based on clinical context > Reassurance: lower recurrence risk in hormone-provoked VTE																																	
Selective testing Only when results influence recurrence risk and thereby therapeutic management																																				

Central illustration. Age thresholds: ASH/SFMV < 50 years. ESVS < 45 years. BSH < 40 years.

Cordenau EM y col.
doi.org/10.1016/
j.acvd. 2026.04.004

TROMBOFILIA CONGÉNITA EN TEP

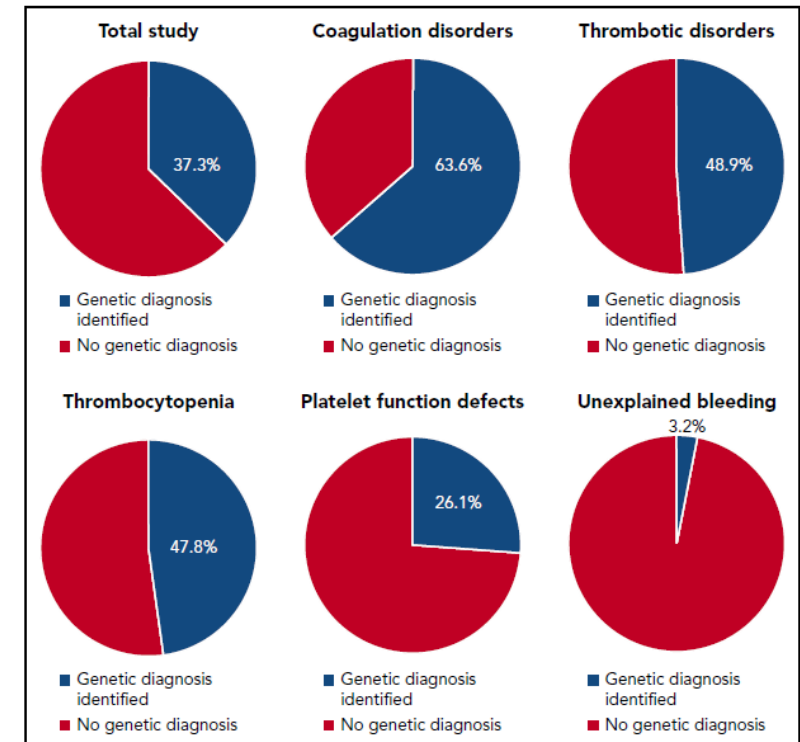
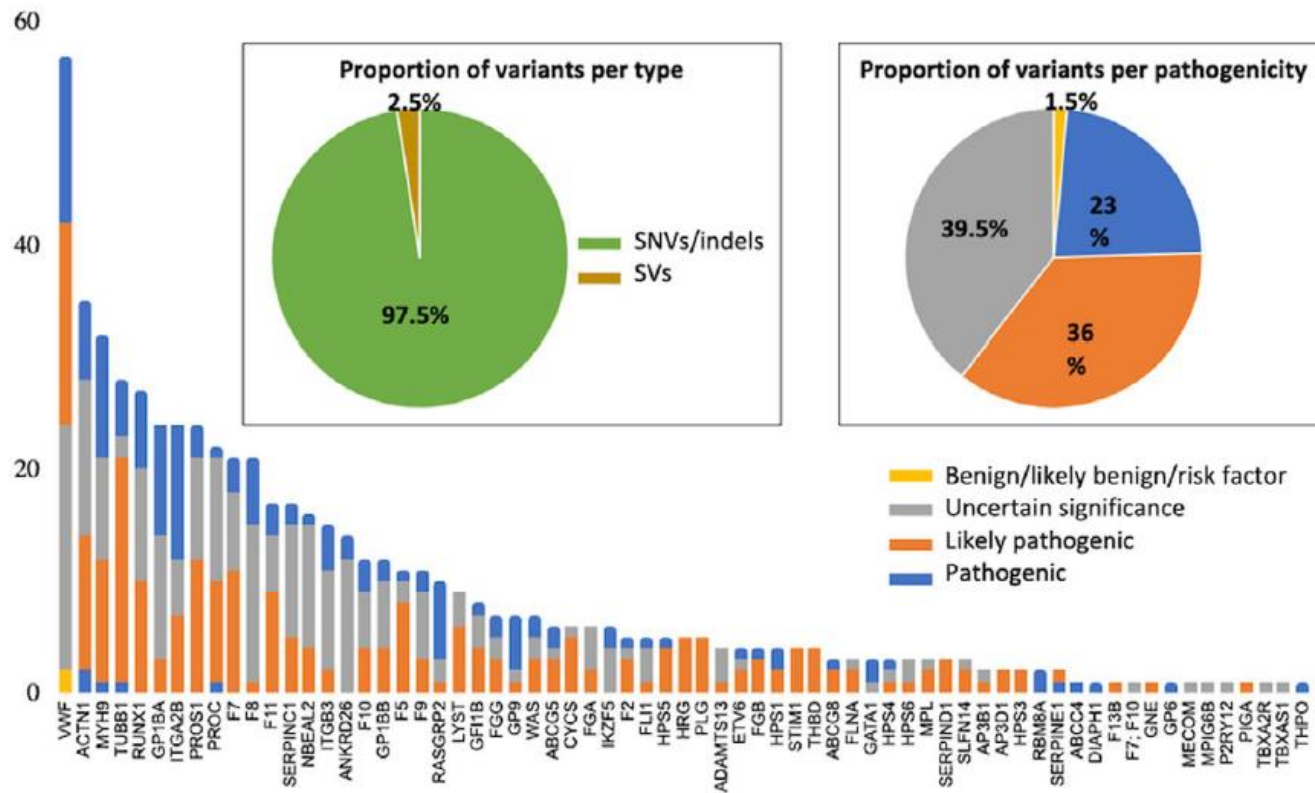


ADQUIRIDA: 9-12% de los TEP son primera manifestación clínica de SAF

EL FUTURO EN EL ESTUDIO DE LAS TROMBOFILIAS

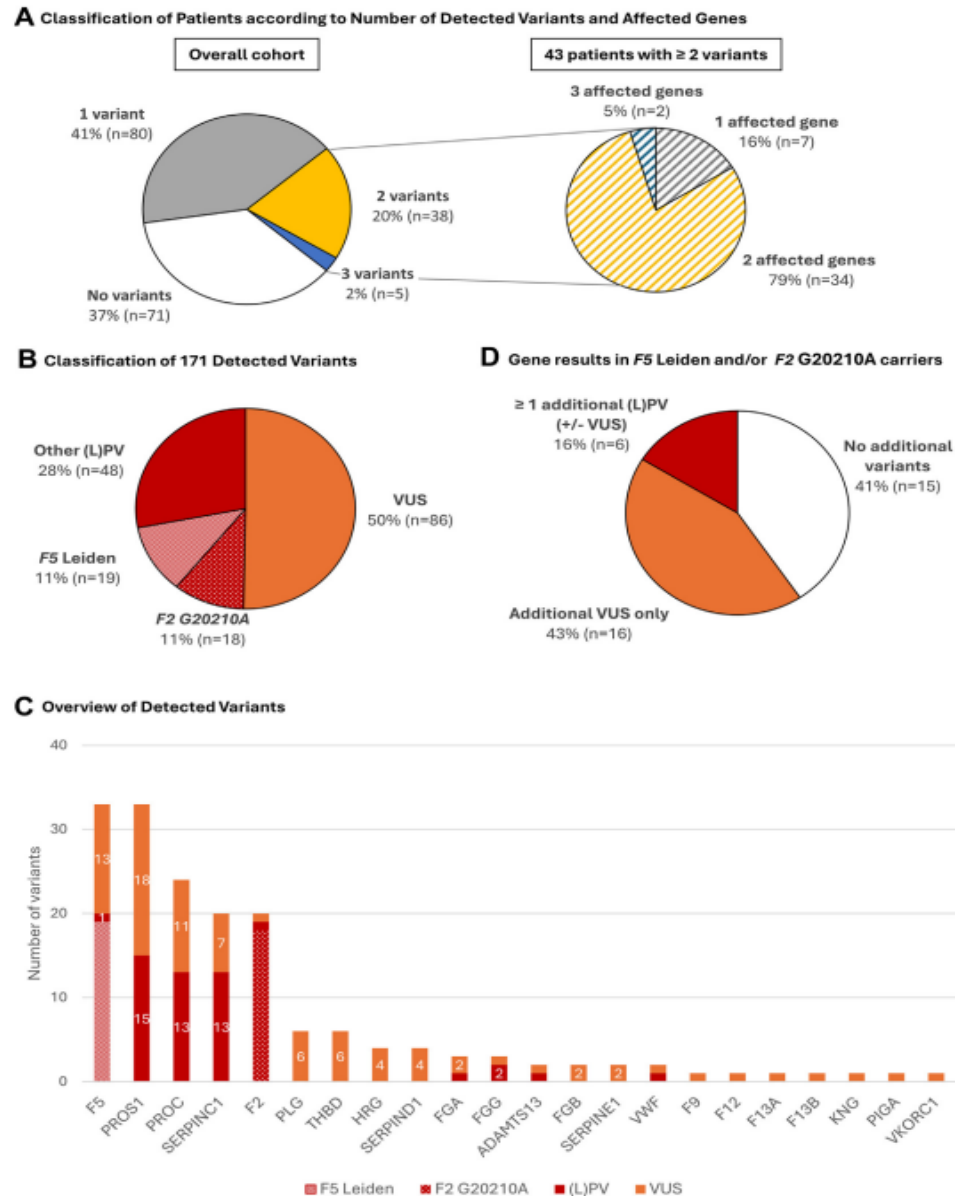
El estudio debería abarcar mutaciones protrombóticas y protectoras de trombosis que modifiquen el riesgo de primer episodio o de recurrencia (concepto de rebalanceo hemostático)

Interpretación de los hallazgos. Sobre 821 muestras con variantes estructurales o de nucleótido único de 30 centros se obtuvieron resultados definitivos en 36%



COHORTE DE 194 PACIENTES CON TEV EDAD MEDIA 40 AÑOS Y ESTUDIO PREVIO CONVENCIONAL DE TROMBOFILIA, REESTUDIADO CON NGS

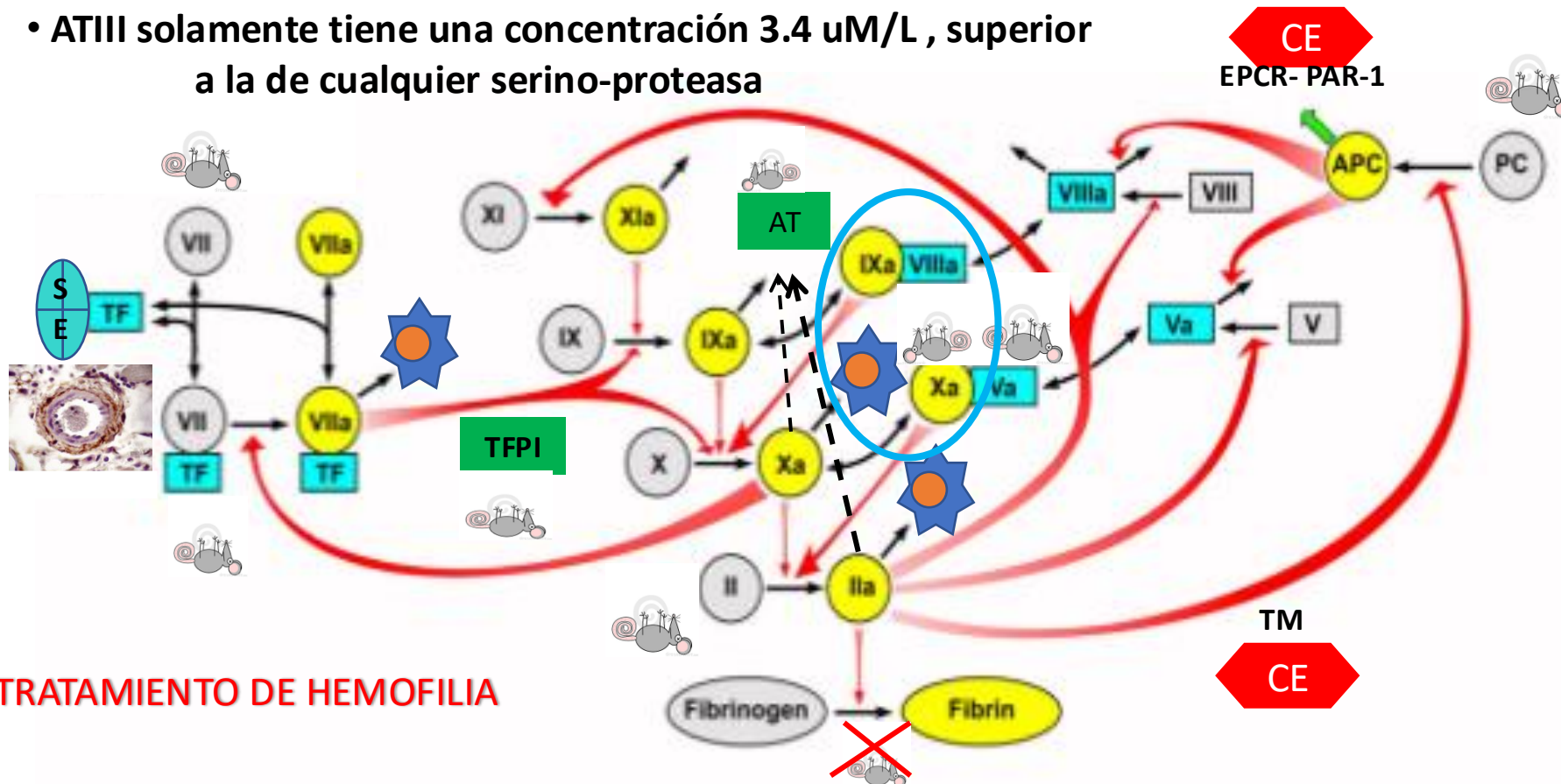
- Se identificaron 171 variantes en 123 pacientes (63%)
- 41% con una sola variante, 20% con 2 variantes y 2% con 3 variantes
- Variantes patogénicas y probables 39%. Variantes de significado desconocido 50%
- Discordancia con los estudios convencionales 50%



LA CASCADA DE COAGULACIÓN (1964-2026)

Iniciación → Amplificación → Propagación → Terminación

- Inventario y conectividad del sistema de coagulación
- Necesidad de una superficie apta para ensamblar complejos activadores (FT-FS)
- En ellos, cada enzima es 10.000 a 1.000.000 de veces más activa que en solución
- La suma de funciones inhibitorias excede al potencial procoagulante
- ATIII solamente tiene una concentración 3.4 $\mu\text{M/L}$, superior a la de cualquier serino-proteasa



CONCENTRADOS DE FVIII DISPONIBLES EN ARGENTINA

1. Factor VIII Recombinante

- **Advate** (Laboratorio Takeda)
- **Adynovate** (Laboratorio Takeda - Factor recombinante pegilado)
- **Kovaltry** (Laboratorio Bayer)
- **Kogenate FS** (Laboratorio Bayer)
- **Esperoct** (Laboratorio Novo Nordisk - De vida media extendida) |

Vida media estándar: 3-4 veces por semana 20-40 UI/kg

Vida media extendida: 2 veces por semana

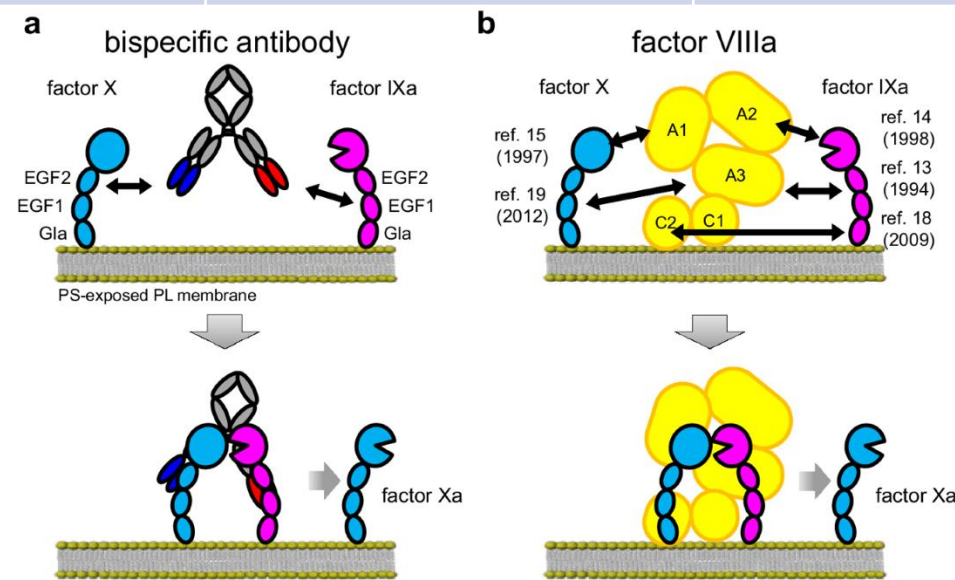
2. Factor VIII Derivado de Plasma

- **Fanhdi** (Laboratorio Gema Biotech)
- **Immunate** (Laboratorio Takeda)
- **Wilate** (Laboratorio Varifarma - Complejo FVIII + Factor Von Willebrand)
- **Hemofil M** (Laboratorio Takeda)
- **Factor VIII Antihemofílico UNC** (Laboratorio de Hemoderivados - Universidad Nacional de Córdoba) |

3. Agentes bypassantes: Novo-Seven y FEIBA

FVIIIa MIMÉTICOS EN HEMOFILIA

Producto	Molécula	Mecanismo de acción	Regimen	Población
Emicizumab	Ac monoclonal humanizado biespecífico	Mimético de FVIIIa	SC semanal, bisemanal o mensual	Hemofilia A con y sin inhibidores
MIM-8 Denecimig	Ac monoclonal IgG4 humano biespecífico	Mimético de FVIIIa	SC semanal, bisemanal o mensual	Hemofilia A con y sin inhibidores
NXT-007	Ac monoclonal humanizado biespecífico	Mimético de FVIIIa	Mensual. Mayor afinidad por receptor Fc neonatal ABR 0	Hemofilia A con y sin inhibidores

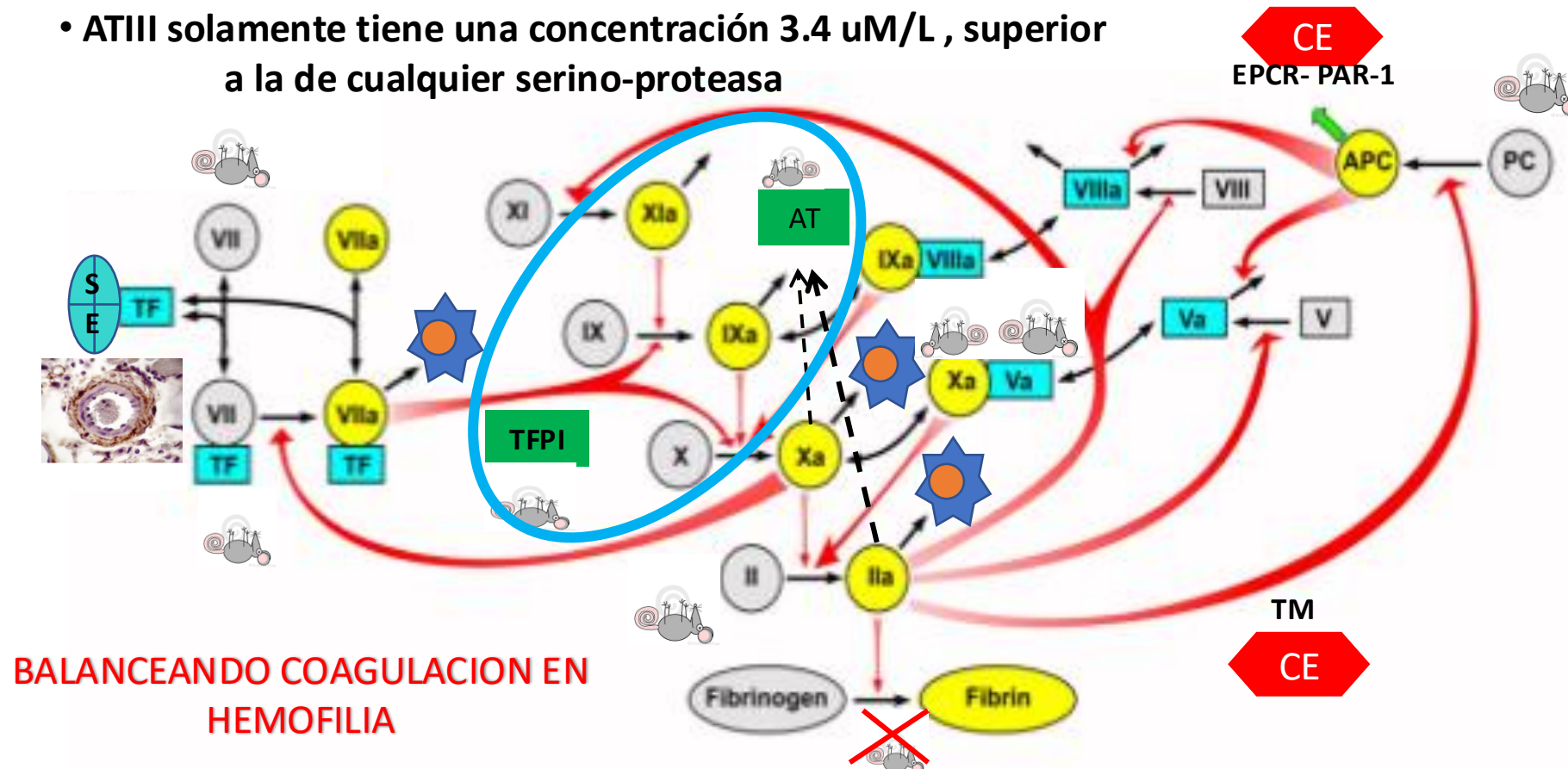


Nogami K y col. Blood 2026 147 (19): 2261

LA CASCADA DE COAGULACIÓN (1964-2026)

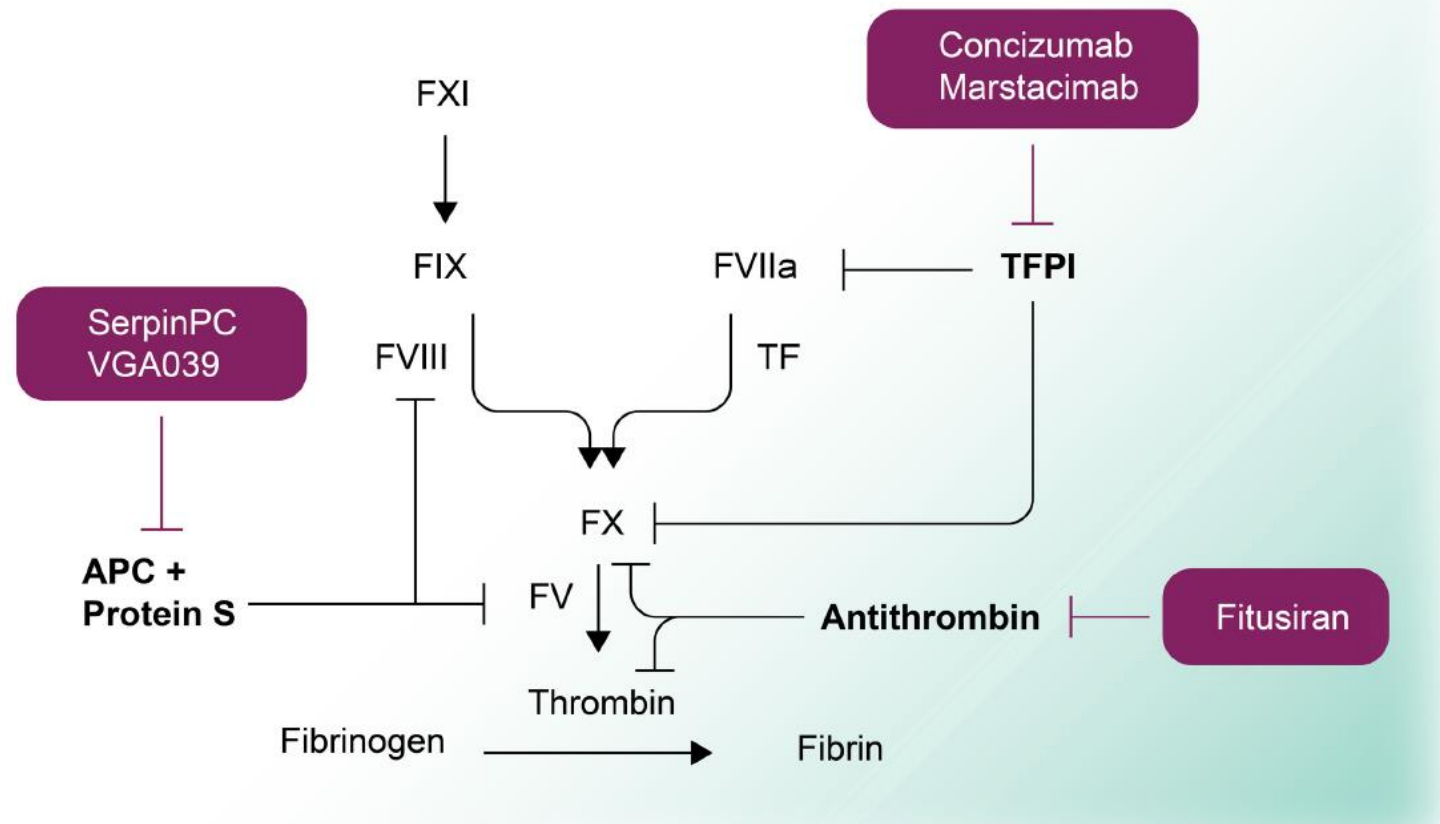
Iniciación → Amplificación → Propagación → Terminación

- Inventario y conectividad del sistema de coagulación
- Necesidad de una superficie apta para ensamblar complejos activadores (FT-FS)
- En ellos, cada enzima es 10.000 a 1.000.000 de veces más activa que en solución
- La suma de funciones inhibitorias excede al potencial procoagulante
- ATIII solamente tiene una concentración 3.4 $\mu\text{M/L}$, superior a la de cualquier serino-proteasa



BALANCEANDO COAGULACION EN
HEMOFILIA

AGENTES REBALANCEANTES



CONCEPTO DE REBALANCEO DE COAGULACIÓN EN HEMOFILIA

Producto	Molécula	Mecanismo de acción	Regimen	Población
Fitusiran	RNA de interferencia	Bloqueo de síntesis de AT	Cada 30-60 días SC	Hemofilia A o B con o sin inhibidores
Concizumab	Ac monoclonal anti TFPI	Aumento de la vía extrínseca	Diaria SC	Hemofilia A o B con o sin inhibidores
Marstacimab	Ac monoclonal anti TFPI	Aumento de la vía extrínseca	Semanal SC	Hemofilia A o B con o sin inhibidores
Serpin PC (interrumpido)	Serpina modificada	Inhibición de PCa	Mensual SC	Hemofilia A o B con o sin inhibidores
VGA039	Ac monoclonal	Inhibición de PS	Mensual SC	Enf de vWillebrand

Reducción de ABR en hemofilia sin inhibidores en profilaxis con marstacimab 35% y con Concizumab más variable

Sin reducción de ABR en hemofilia sin inhibidores en profilaxis con fitusiran (7 vs 6)

Reducción de ABR >75% en vWD con VAG039

Mayor riesgo de TEV con fitusiran si AT < 15%. Aumento de riesgo de litiasis biliar

Manejo en cirugías o en sangrados. Riesgo trombótico con tratamientos prolongados. Ac anti-agente hemostático

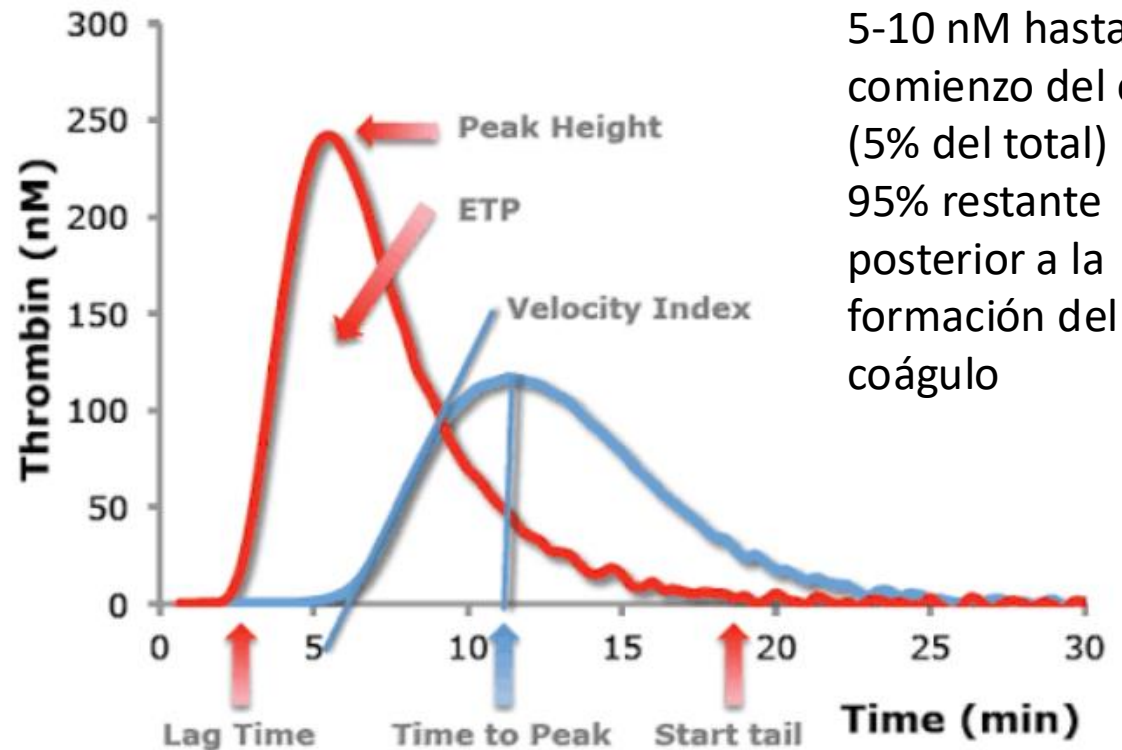
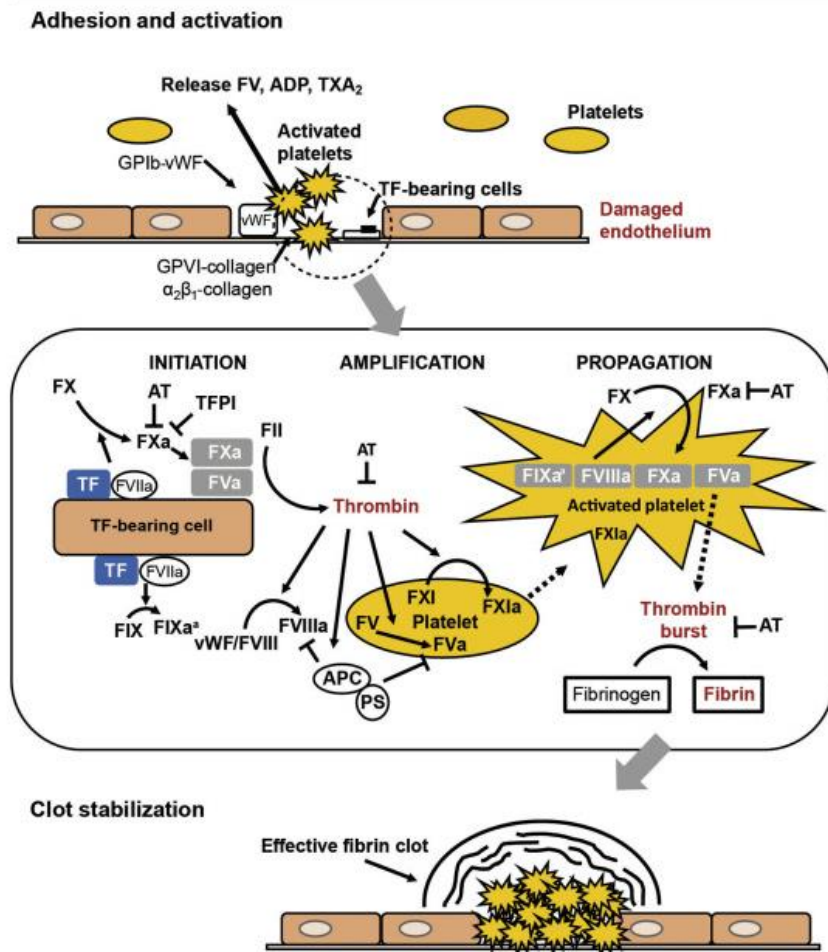
AGENTES REBALANCEANTES. INCERTIDUMBRES

- Se intenta llevar al paciente a un estado de hemofilia leve
- Estos agentes independizan la hemostasia del eje FVIII-FIXa y las determinaciones de nivel de factores no revelan el nivel de la hemostasia
- El concepto de conseguir un nivel de equivalencia con FVIII no se ha conseguido aún (qué nivel de AT equivale a 20% de FVIII?)
- La mayoría de los pacientes que han sido sometidos a cirugía con estos agentes han requerido concentrados de FVIII, emicizumab o agentes bypassantes
- En caso de cirugías programadas con alto riesgo trombótico se debe suspender previamente el agente rebalanceante?
- Ayudaría un test de generación de trombina o un método tromboelastográfico a precisar el nivel de balance obtenido?

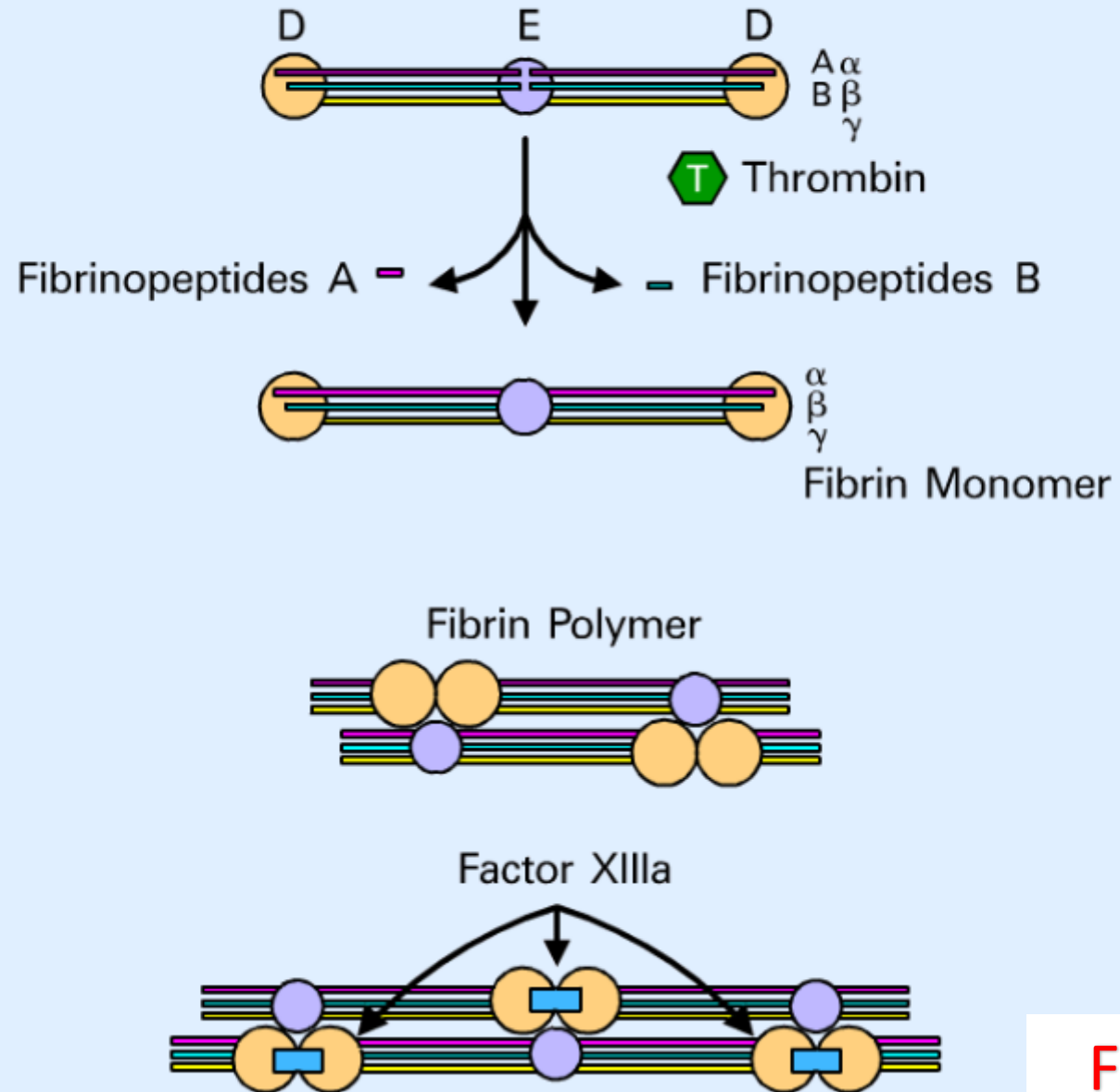
DOS PRUEBAS PARA DOS VÍAS SEPARADAS SON ÚTILES PARA DIAGNÓSTICOS RÁPIDOS DE CAUSAS DE HEMORRAGIA



LA CANTIDAD DE TROMBINA GENERADA ES LA CLAVE DE LA HEMOSTASIA

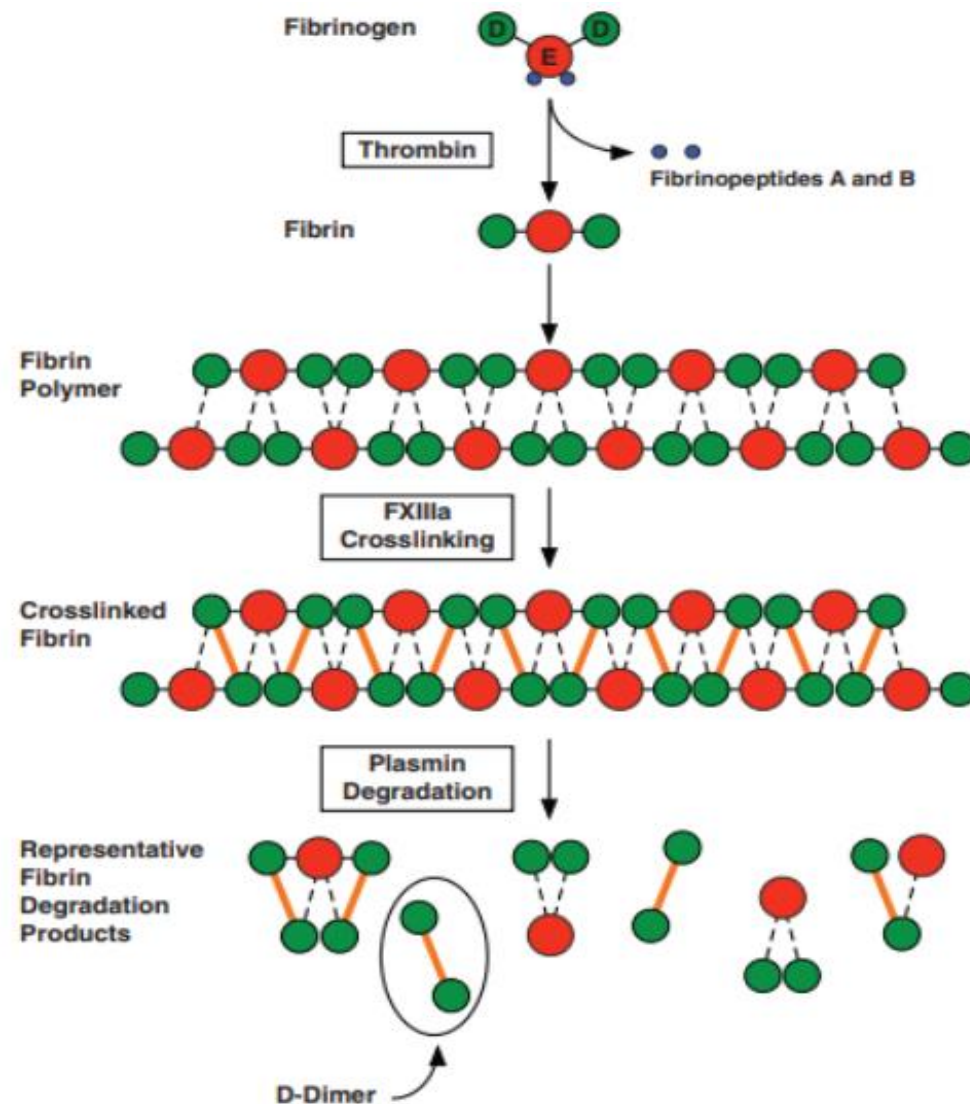


Fibrinogen - Fibrin

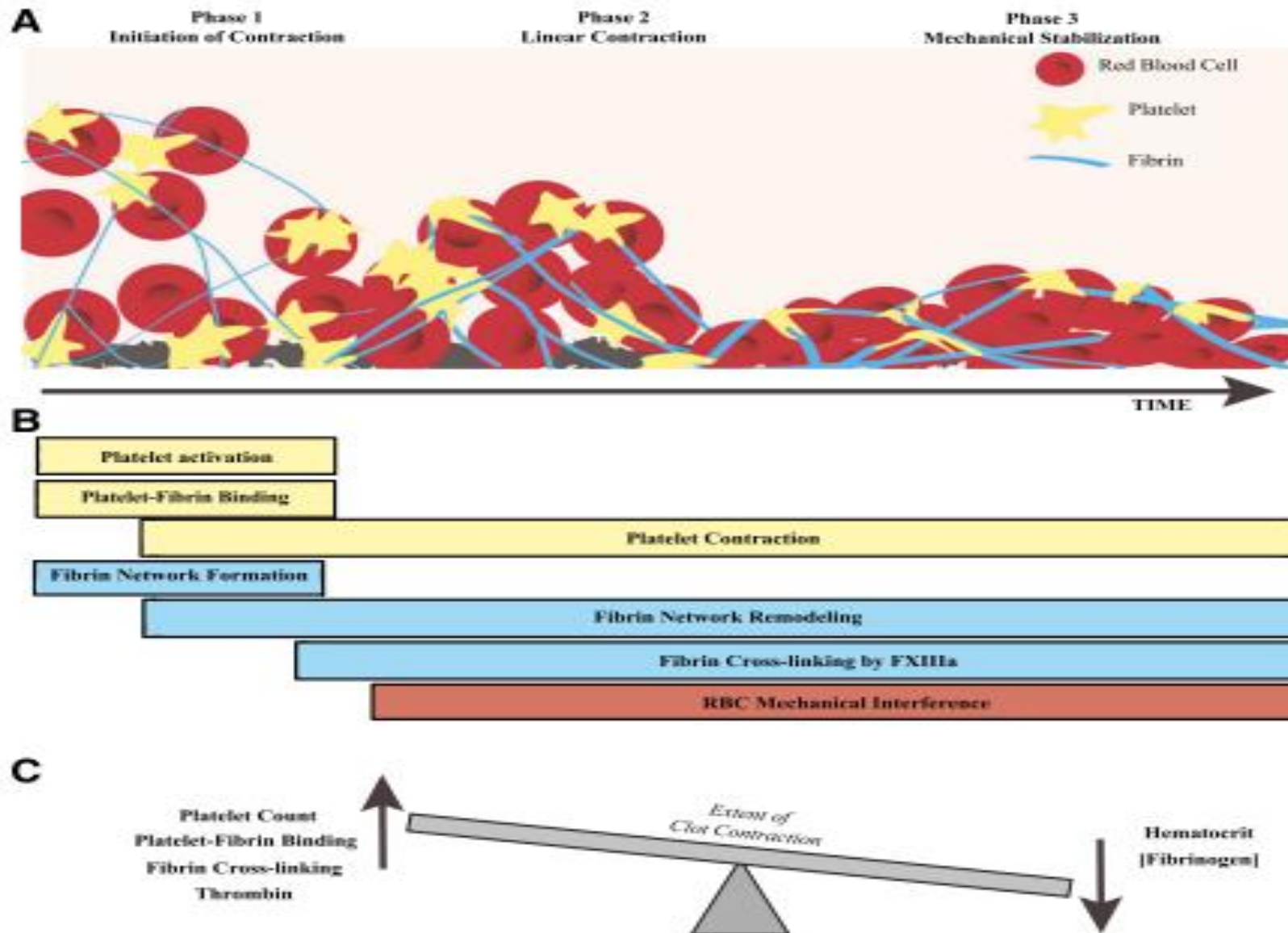


Factor XIII

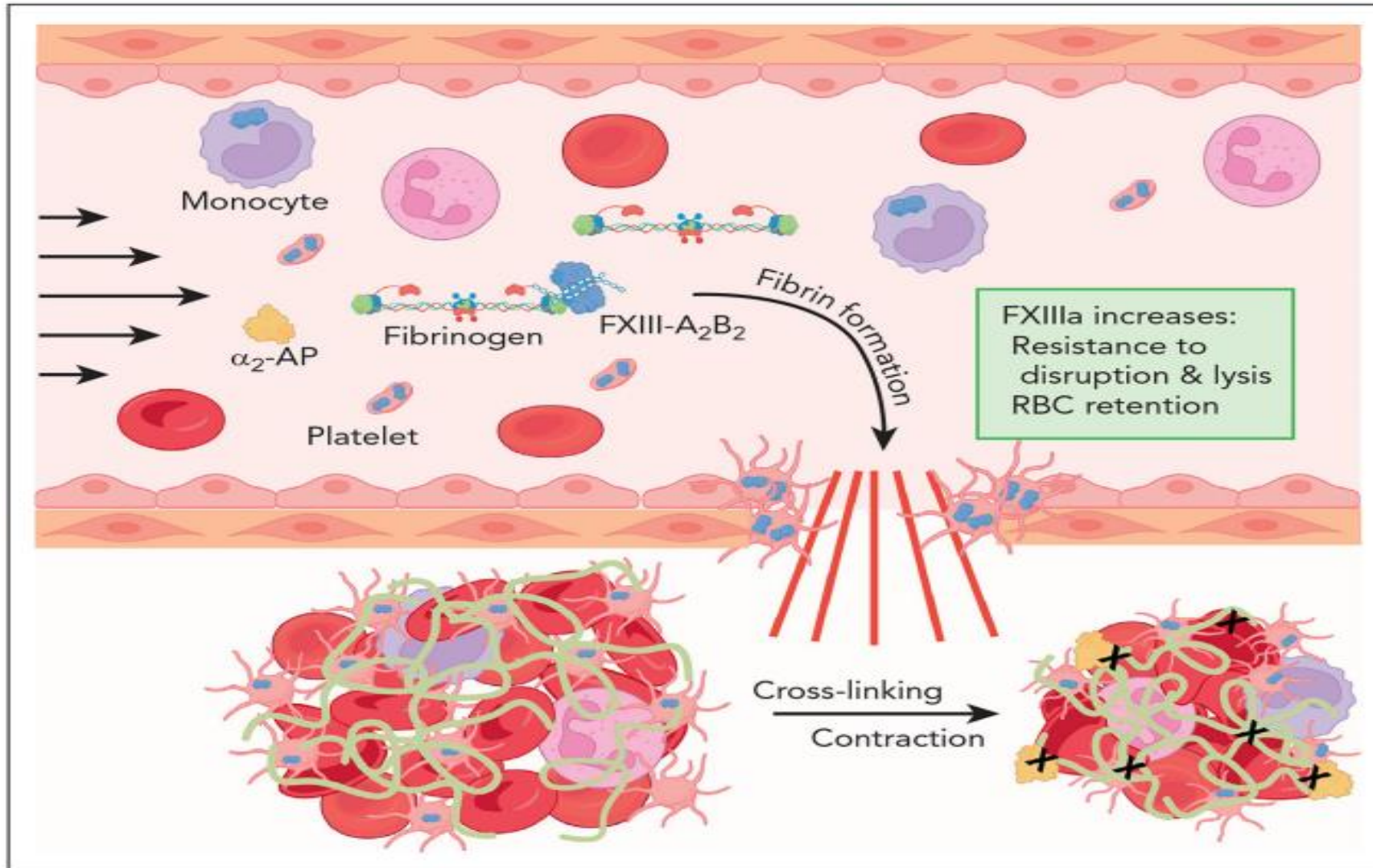
DIMEROS DD: FIBRINOLISIS LUEGO DE FORMACIÓN DE FIBRINA ENTRECruzADA



Retracción del trombo hemostático



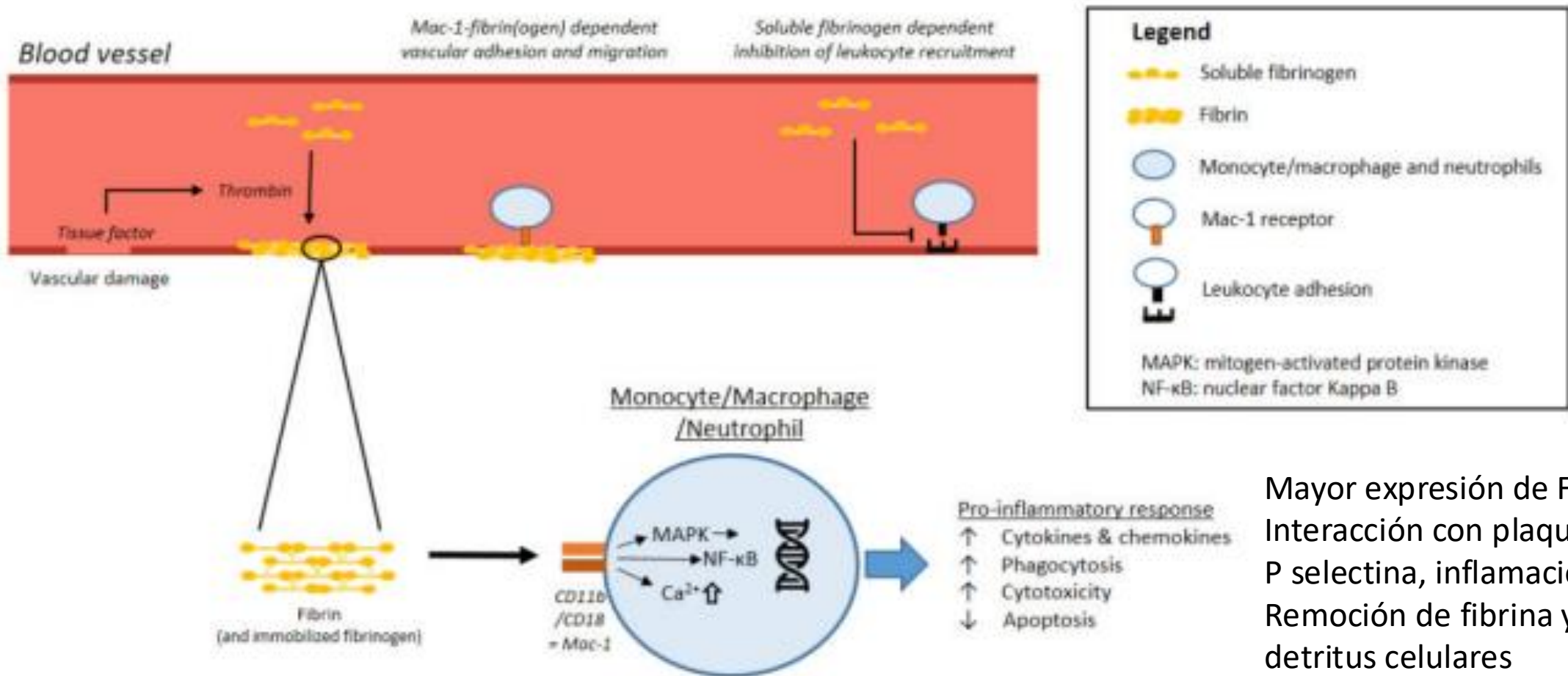
FACTOR XIIIa ACTIVADO POR TROMBINA- REGULADOR DE LA FASE FINAL DE RETRACCIÓN DEL TROMBO



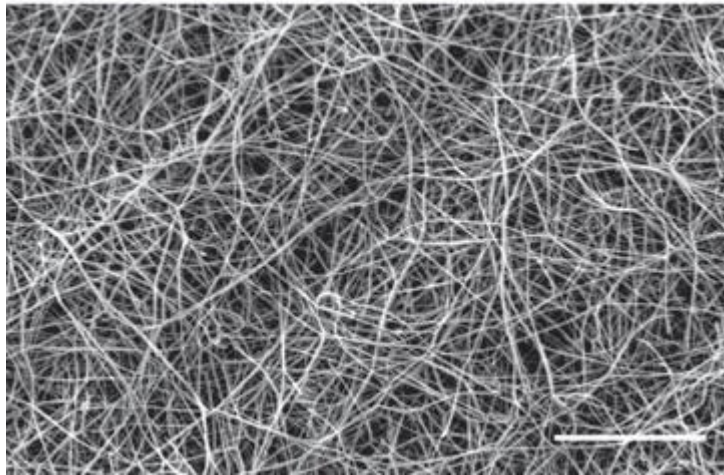
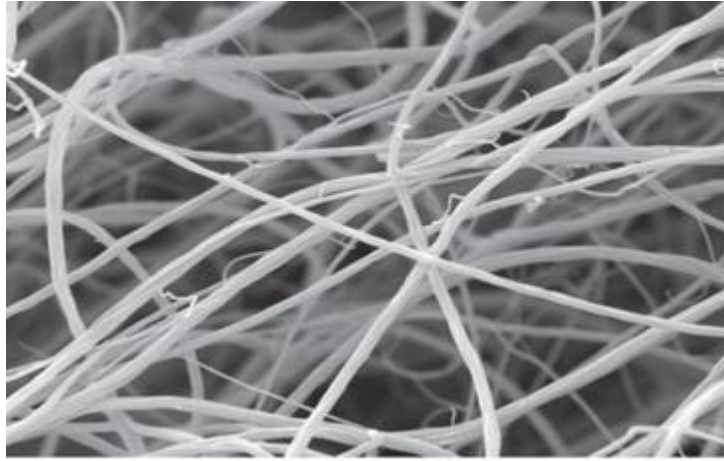
Mediating inflammation: Recruited to the site via platelet interactions (such as P-selectin binding), these cells orchestrate early vascular remodeling and inflammation at the injury site.

•**Thrombus Resolution:** Phagocytic leukocytes, like macrophages, eventually clear out dead cells and fibrin, enabling vessel healing and restoring blood

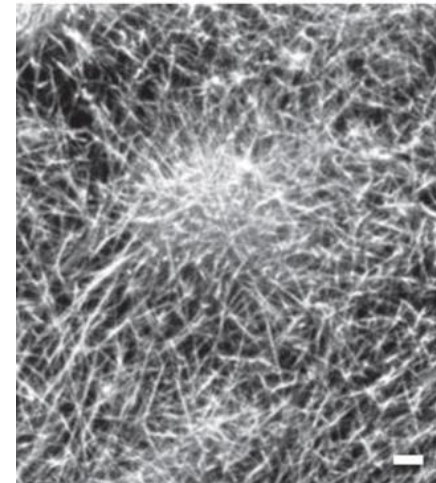
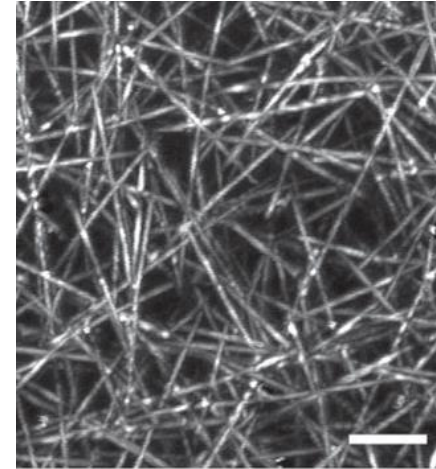
INVASIÓN LEUCOCITARIA DEL TROMBO



CARACTERISTICAS DE LA RED DE FIBRINA DE ACUERDO A COMO SE GENERO

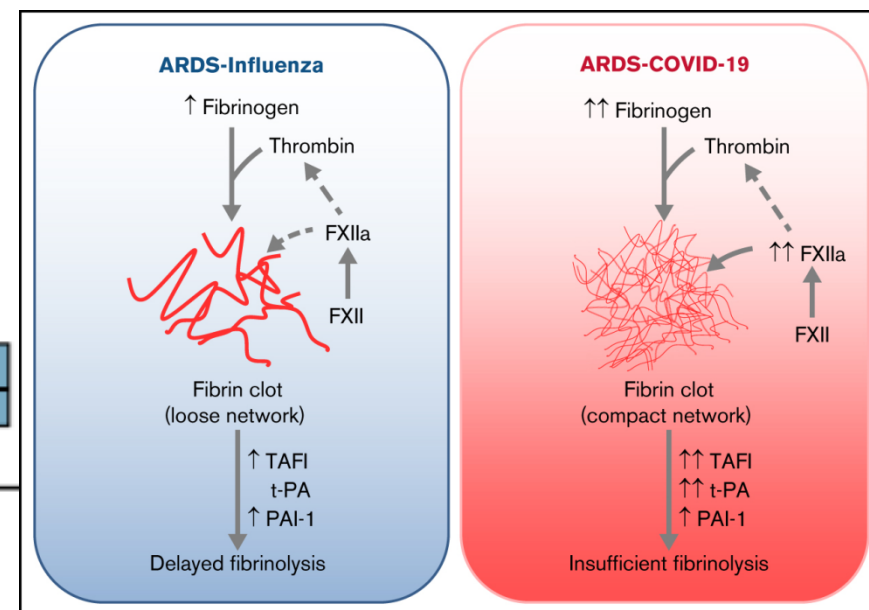
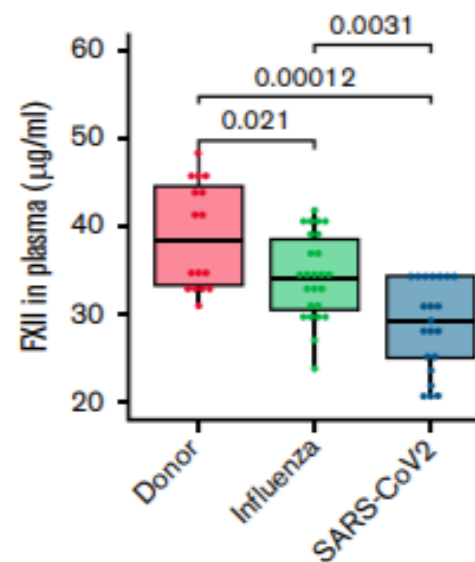
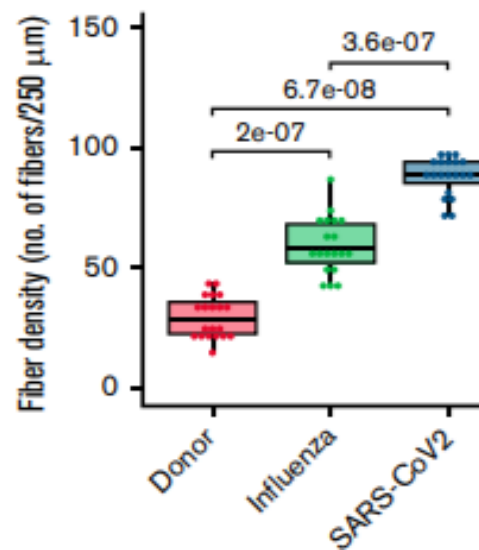
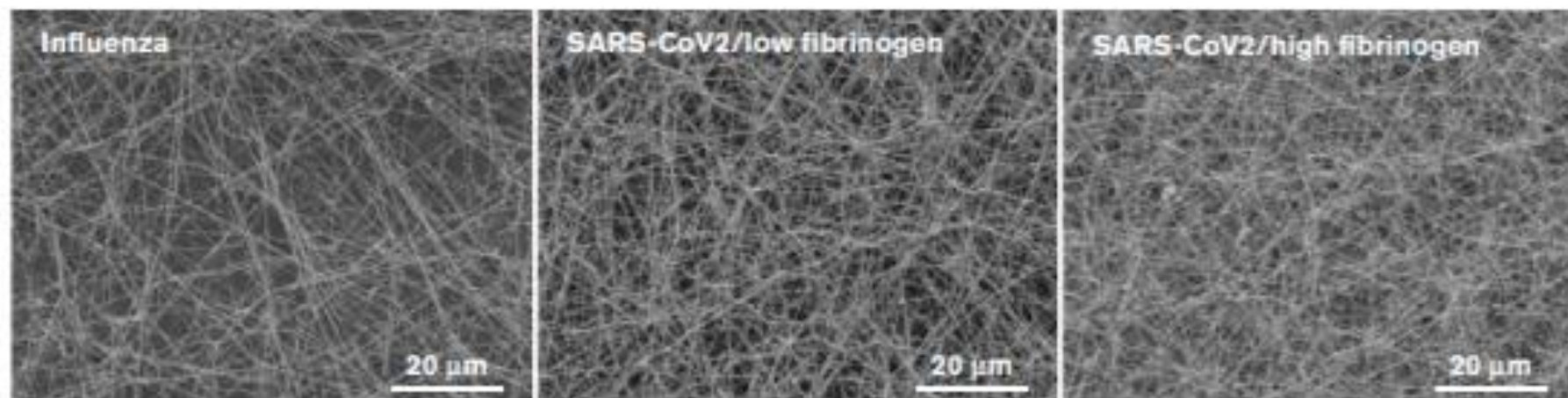


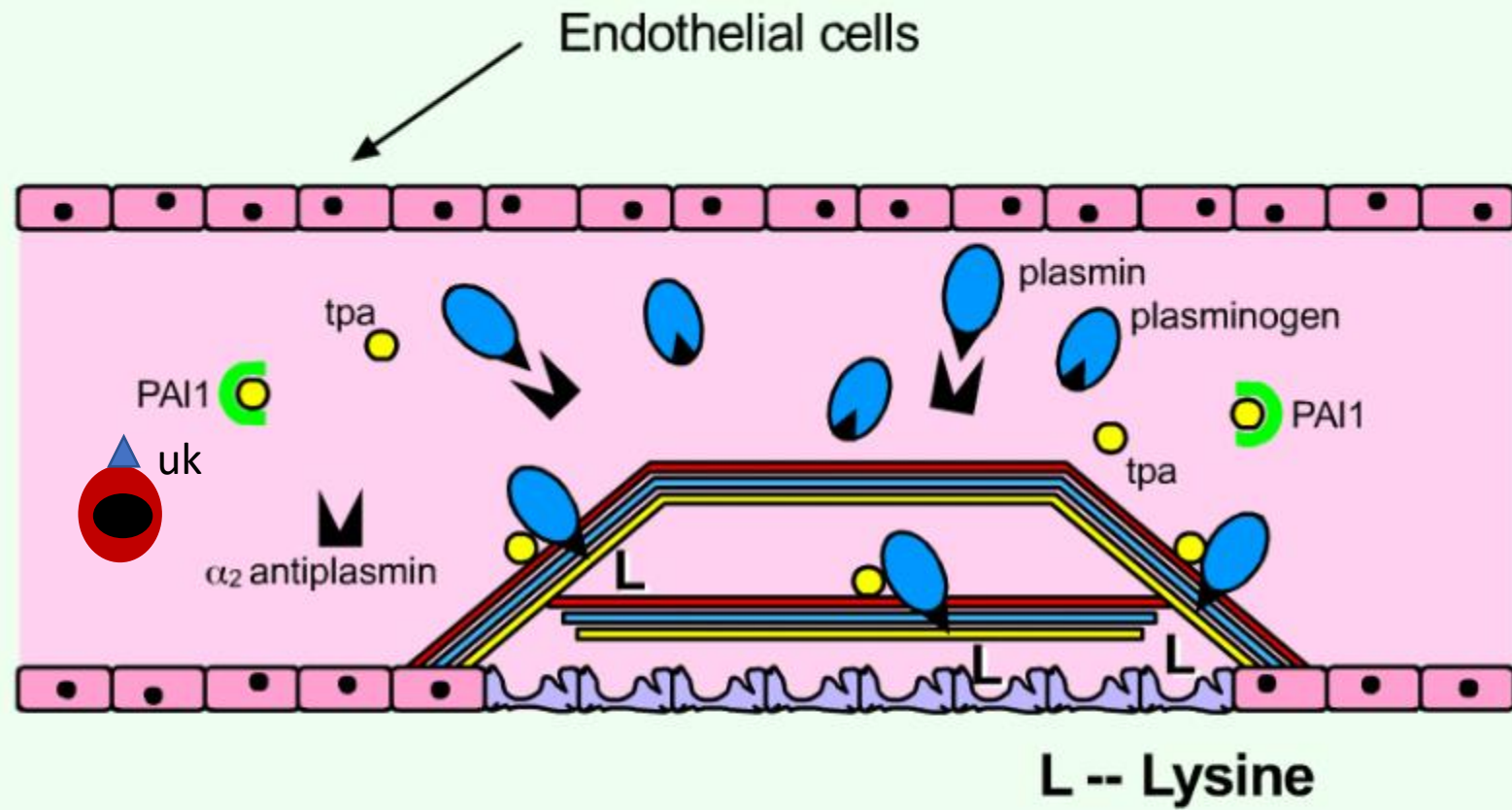
Malla de fibrina con bajas
concentraciones de trombina (sup) y
altas concentraciones (inf)



Malla de fibrina con PPP (sup) y
con PRP (inf)

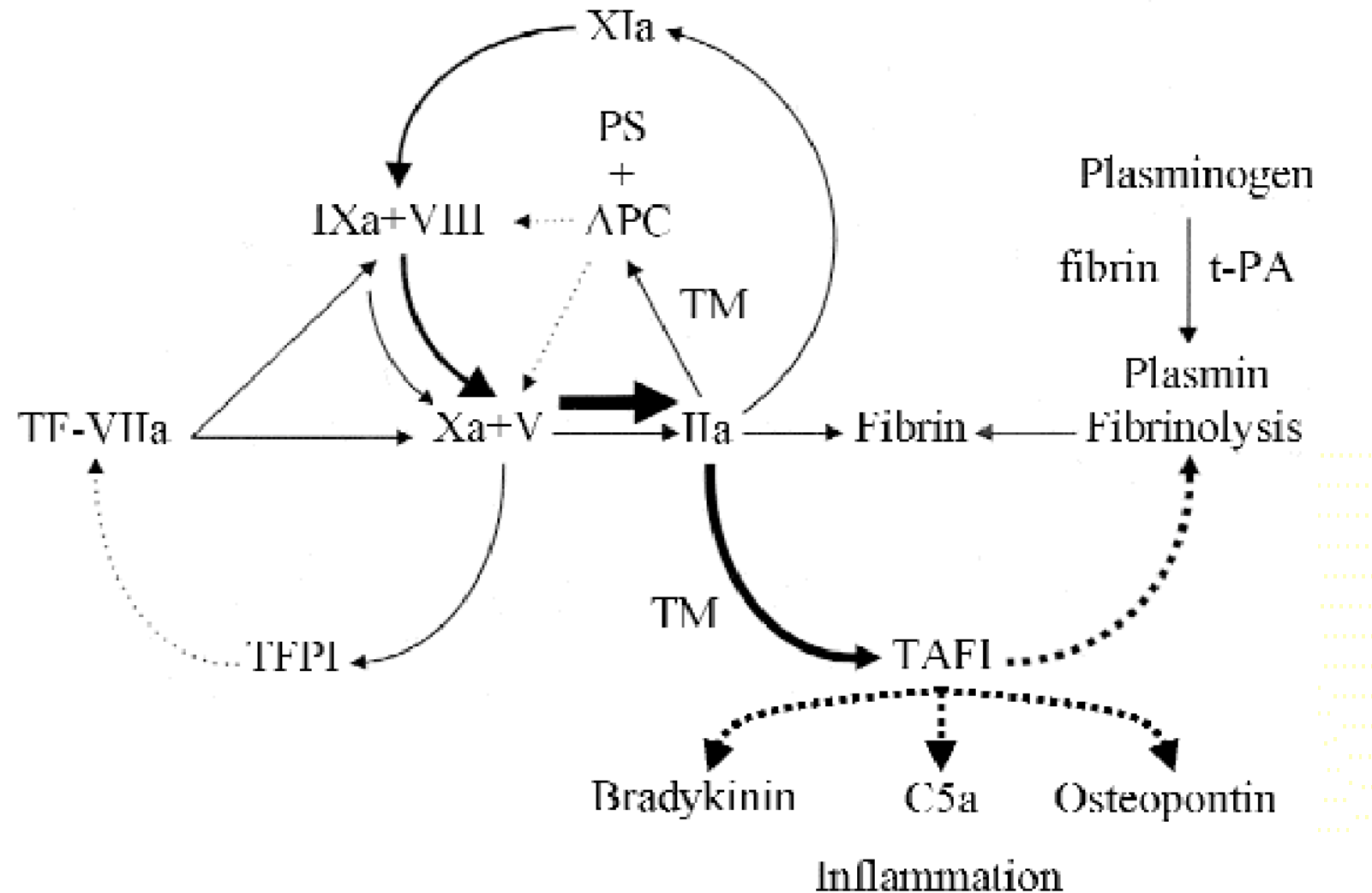
RED de FIBRINA EN COVID 19





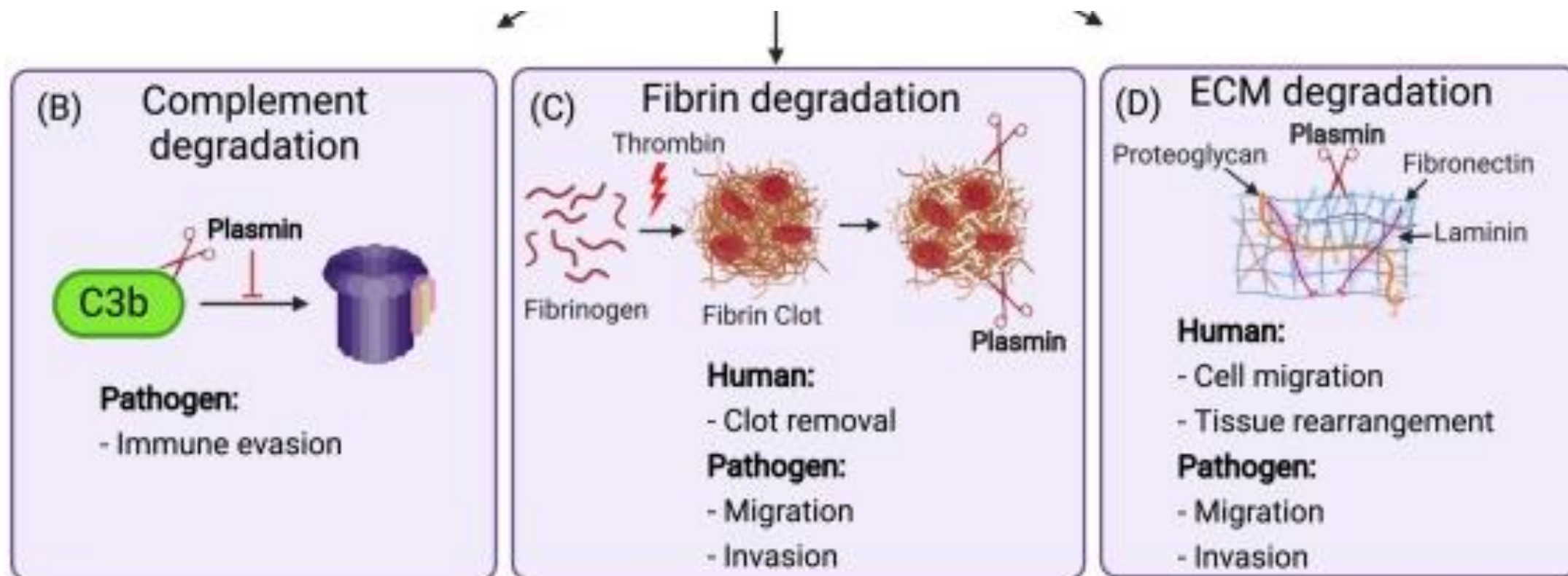
SISTEMA FIBRINOLÍTICO

TAFI



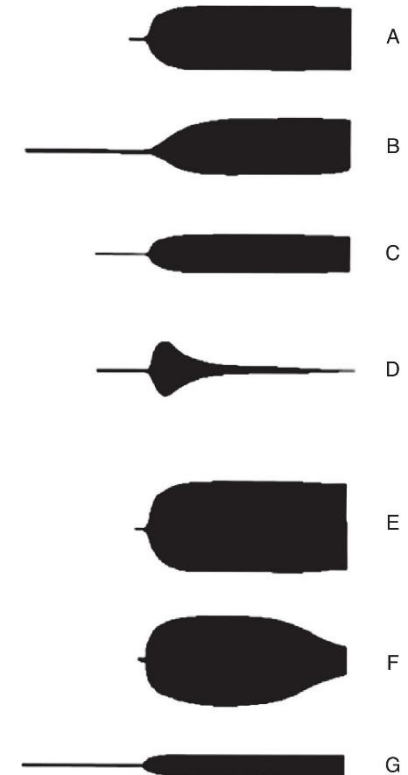
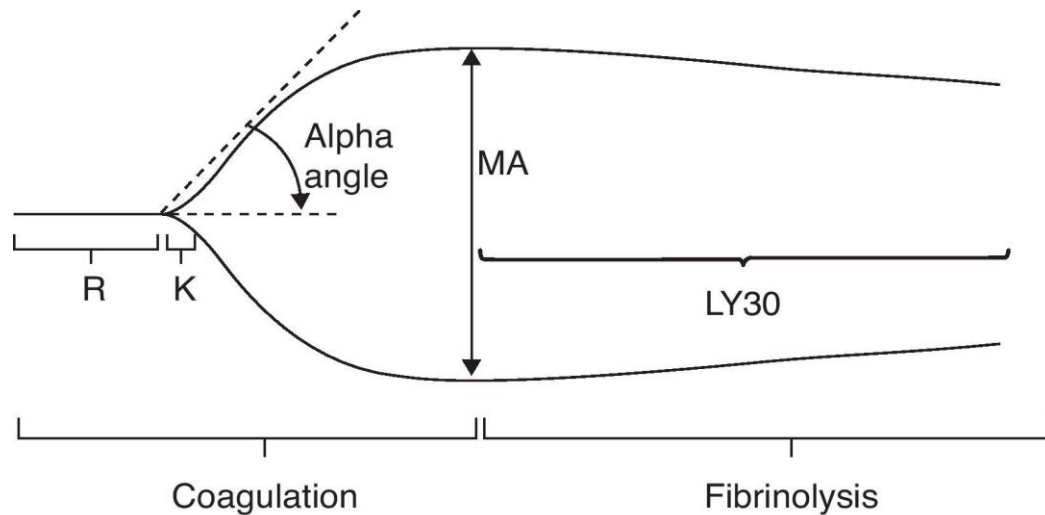
Carboxipeptidasa activable por Trombina que remueve grupos lisina de la fibrina

Prouroquinasa y activación de plasminógeno pericelular. Remodelación tisular



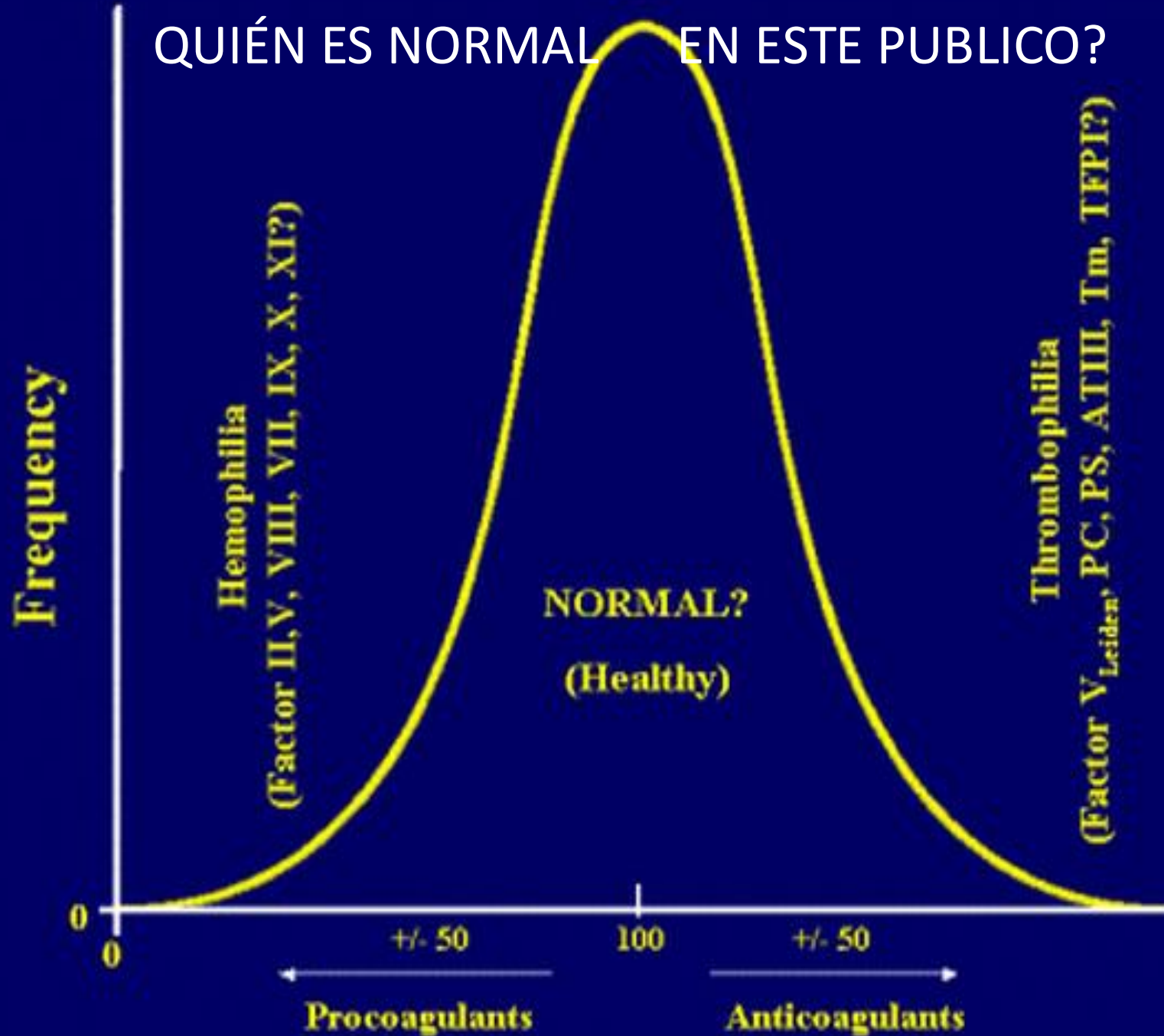
HEMOSTASIA NORMAL

?



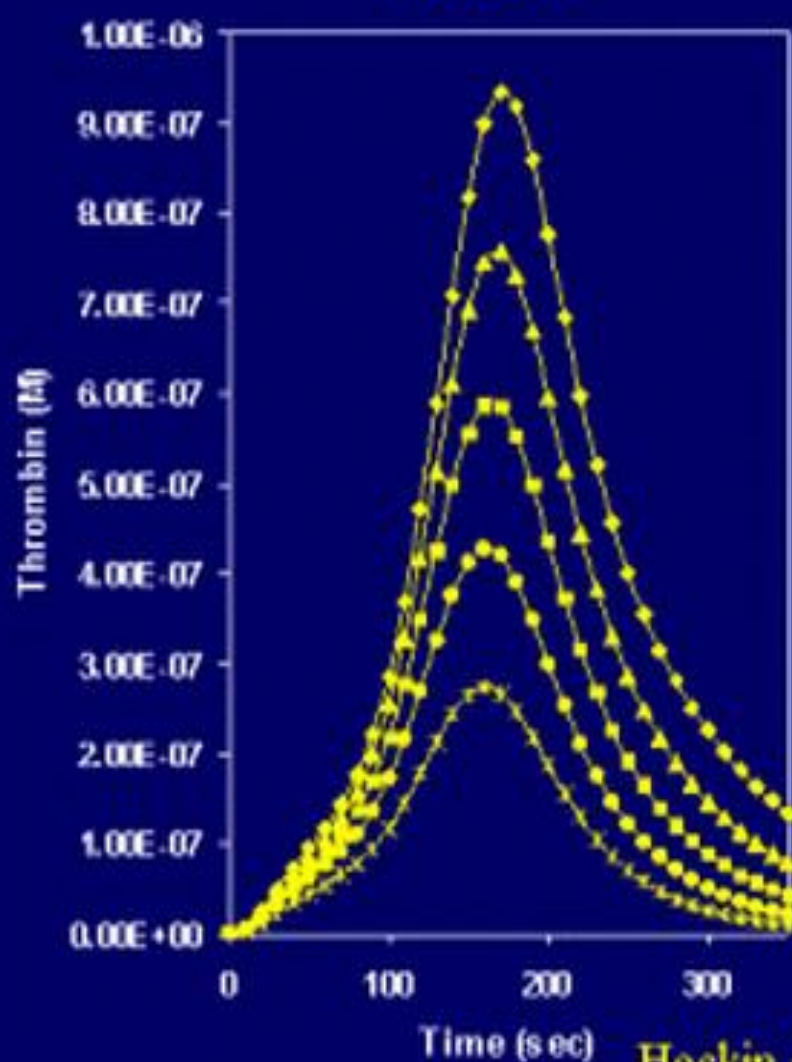
A: Normal, B: prolonged (anticoagulation and factor deficiency), C: decreased maximum amplitude (thrombocytopenia and platelet function inhibitors), D: fibrinolysis, E: hypercoagulability, F: disseminated intravascular coagulation (DIC), G: end-stage DIC (hypocoagulation)

QUIÉN ES NORMAL EN ESTE PUBLICO?



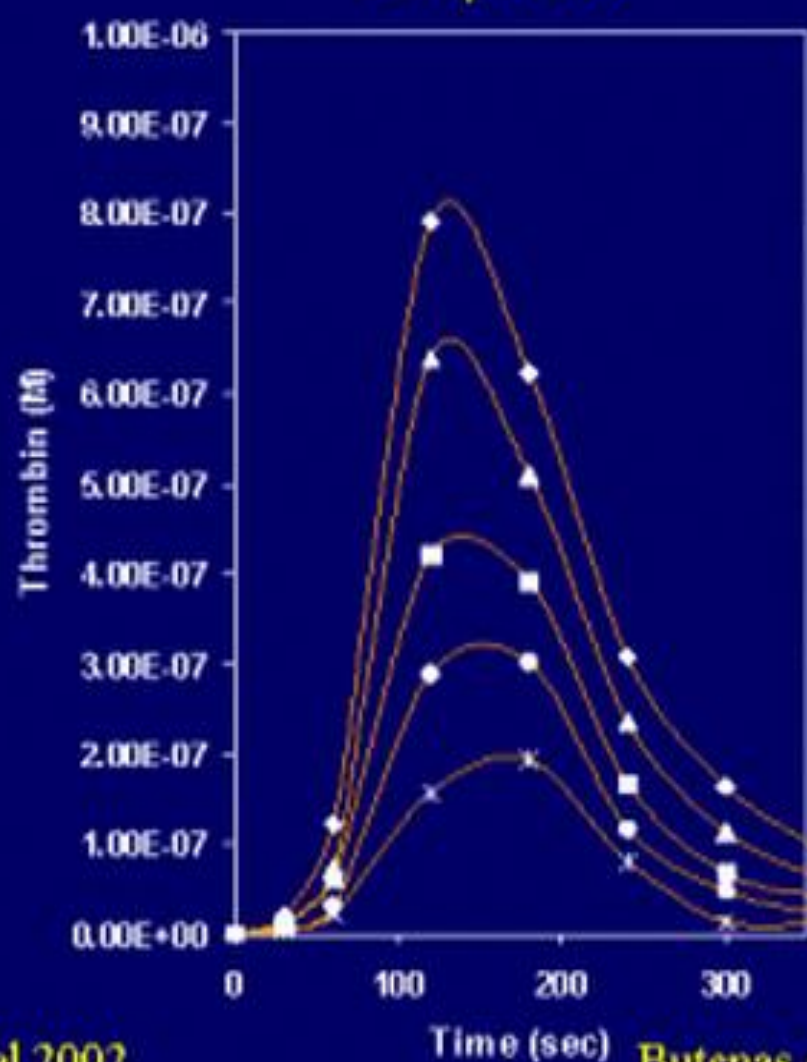
Prothrombin Concentration 50-150%

Model



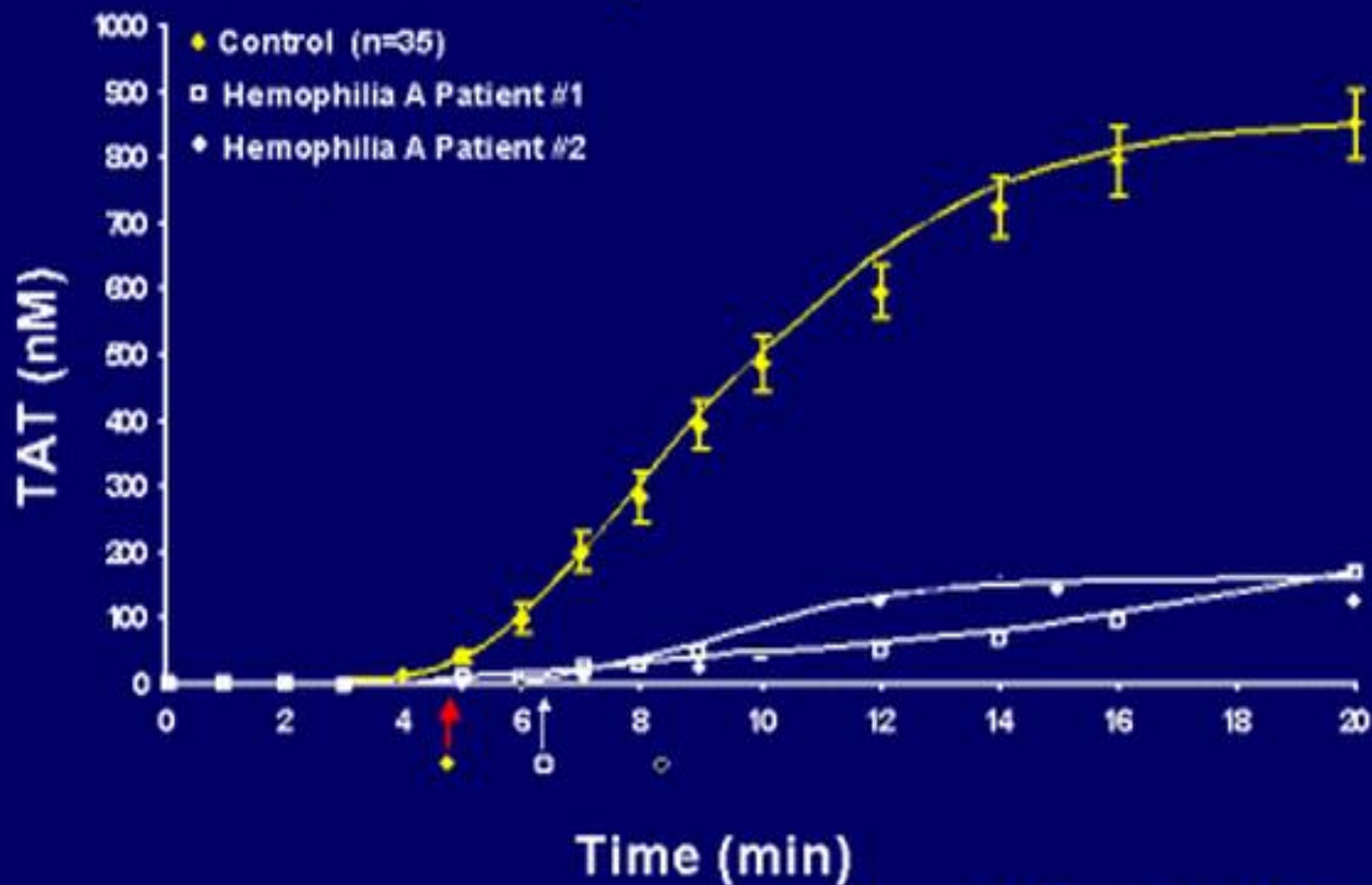
Hockin et al 2002

Empirical

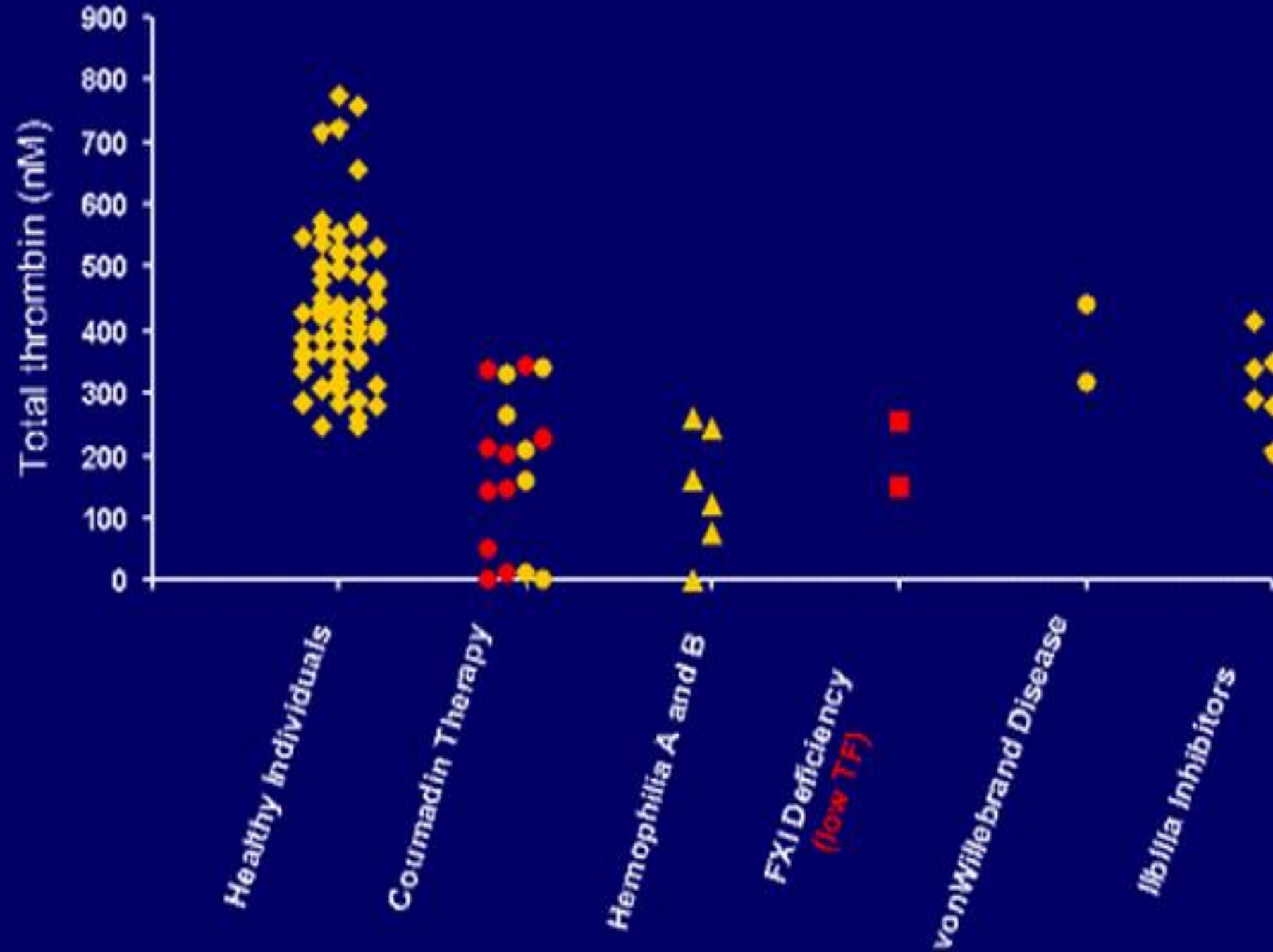


Butenas et al 1999

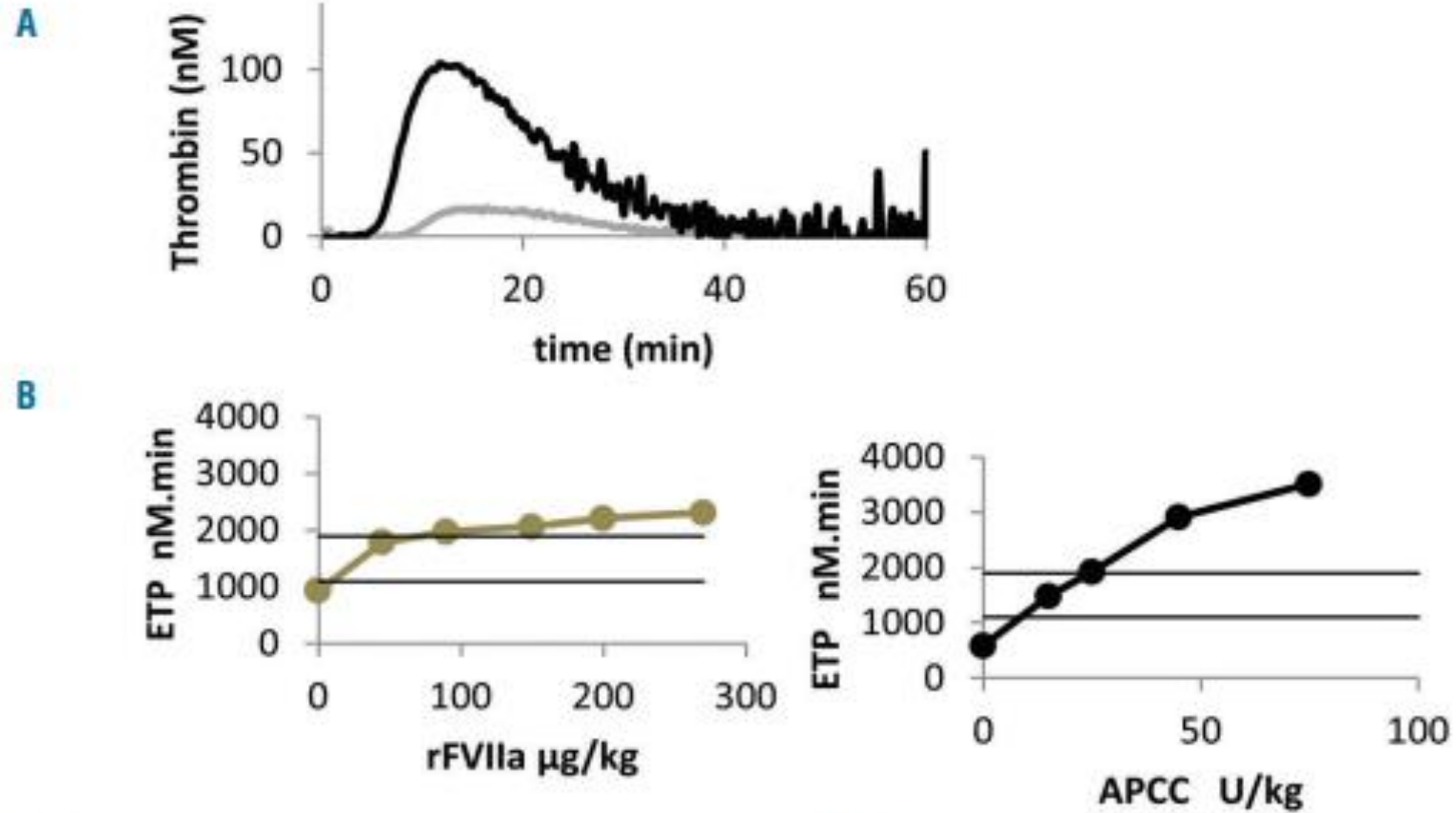
Thrombin Generation In Normal and Hemophilia A Blood



Cawthorn et al Blood 91, 4581 (1998)

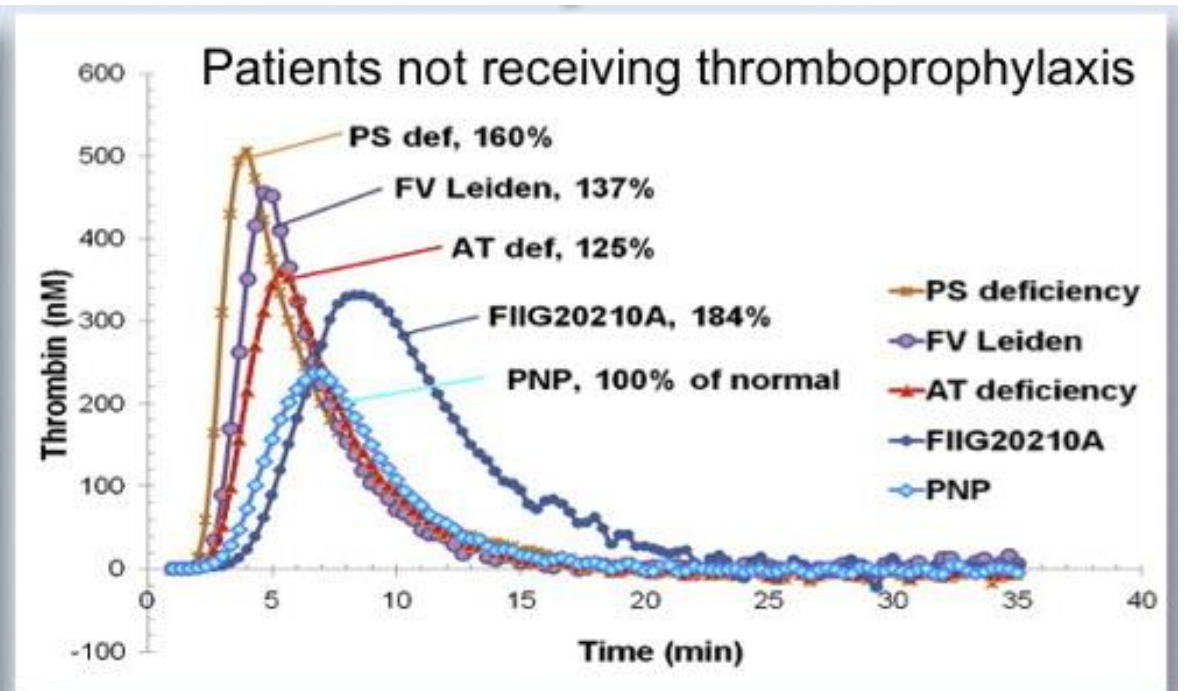
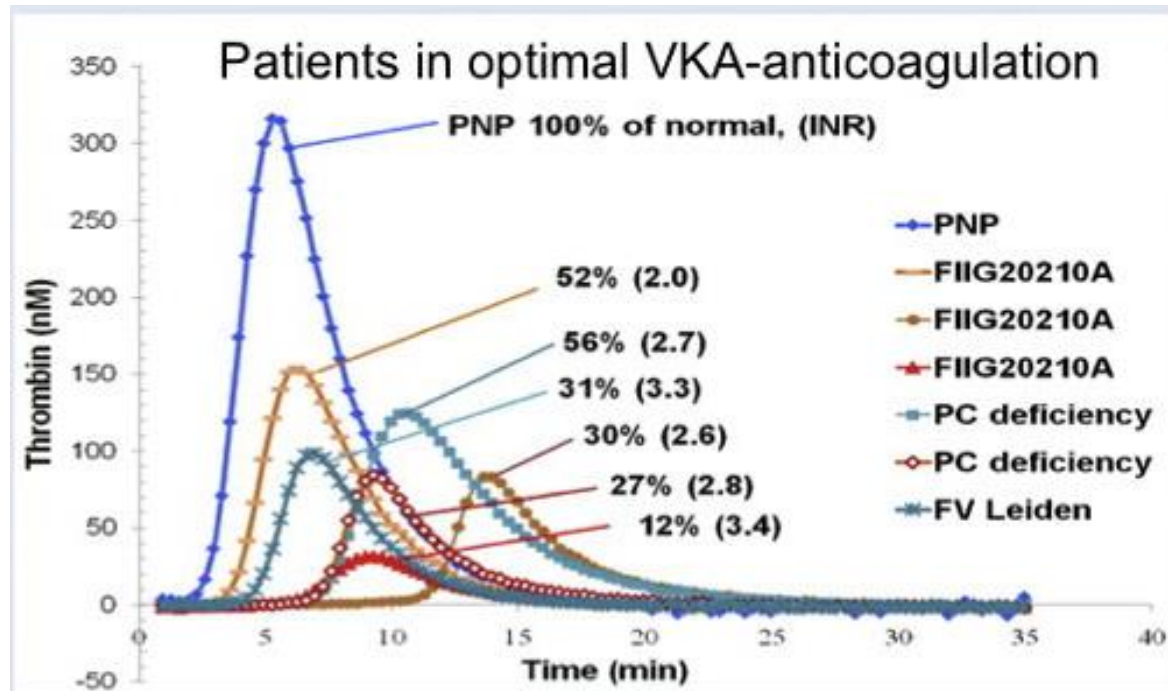


GENERACION DE TROMBINA DURANTE TERAPIA BYPASSEANTE



TGT en paciente hemofílico con escasa respuesta a Novo Seven y buena respuesta a FEIBA

GENERACION DE TROMBINA EN ANTICOAGULADOS Y TROMBOFILICOS



EL TROMBOGRAMA AUTOMATIZADO TIENE VARIABLES PREANALÍTICAS NUMEROSAS Y NO UNIFORMADAS

- Manera de obtener la muestra de sangre (aguja o mariposa)
- Tubo para recolectar la muestra. Monovette es el menor inductor de activación por contacto. Si no se emplea, hay que agregar un inhibidor de tripsina
- Estudio en preparaciones de plasma son preferibles a estudios con sangre entera procesados 6 hs después de la toma
- Preferible doble centrifugación con primera a 2000 x 5 min y segunda a 10000 x 10 min
- Si no se puede hacer análisis inmediato mantener el plasma a temperatura ambiente

ESTE METODO, MAS RELACIONADO CON LOS CONCEPTOS ACTUALES DE HEMOSTASIA, DE TODAS MANERAS NO TIENE EN CUENTA FLUJO, PRESION, REGULACION POR EL ENDOTELIO, NI EFECTOS DE LOS FACTORES ACTIVADOS SOBRE RECEPTORES CELULARES EN LA VECINDAD DEL TROMBO

FALLOS DE HEMOSTASIA

- Activación plaquetaria inadecuada: trombocitopenias $< 20.000/\mu\text{L}$; tromboastenia, agentes antiagregantes potentes; VWD severo
- Generación de trombina inadecuada: hemofilias graves ($<1\%$ FVIII-IX); anticoagulación excesiva; vWD severa
- Generación de fibrina inadecuada: hemofilia moderada ($1-6\%$ FVIII-IX); disfibrinogenemias ; hiperfibrinólisis
- Entrecruzamiento de fibrina inadecuada: déficit de FXIII, paraproteínas. disfibrinogenemias

CONCLUSIONES

- La hemostasia implica la formación de un tapón impermeable fibrino-plaquetario predominantemente extravascular y la limitación de este proceso al sitio de la injuria, sin ser oclusivo para el vaso dañado
- Estas acciones se logran localizando las reacciones enzimáticas sobre superficies celulares específicas.
- Los inhibidores de serino- proteasas del plasma son mucho menos efectivos en las superficies celulares que en solución.
- Las enzimas del Sistema de coagulación no solamente forman un trombo hemostático, participan de sistemas de defensa, inflamación, remodelación y reparación tisular
- Diferentes células participan en la activación e inhibición del sistema de coagulación.
- Las plaquetas son los elementos más apropiados para amplificar la acción procoagulante y el endotelio, las células indispensables para la inhibición.
- La velocidad y cantidad de la generación de trombina es un determinante mayor de la estructura del coágulo.