

50

HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA

Los avances más significativos
de la trombosis y la hemostasia a
lo largo de la Historia



SETH^{50 AÑOS}
1973 - 2023

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA



FETH

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

50 HITOS

DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA

Agradecimientos: Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a todos los autores que con sus contribuciones han hecho posible esta publicación.

Coordinación de contenidos: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)

Diseño y Maquetación: Grafital Comunicación y Diseño

Impreso en Valencia

ISBN: 978-84-09-63418-7

Depósito Legal: V-3626-2024

© 2024 del texto: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)

www.seth.es

© 2024 de la edición: Grafital Comunicación y Diseño

www.grafital.com

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del *copyright*.

Octubre 2024

Contenido

7	Prólogo
9	La primera descripción de trombosis
11	La relación entre cáncer y trombosis
13	La heparina como anticoagulante
15	Descubrimiento de la Vitamina K
17	La descripción de la Enfermedad von Willebrand
19	Las primeras transfusiones en pacientes con hemofilia
21	El reconocimiento de la trombofilia y sus principales biomarcadores
23	El descubrimiento de otros factores de la coagulación
25	El descubrimiento de la fracción I de Cohn
27	El anticoagulante lúpico
29	Las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación
31	La fundación de la ISTH
33	La estandarización en la hemostasia
35	Las antivitaminas K: Warfarina
37	La agregometría
39	La fundación de la Federación Mundial de Hemofilia
41	Los hemoderivados para el tratamiento de la hemofilia
43	La coagulometría automatizada
45	Los primeros concentrados para el tratamiento de la EVW
47	El ácido acetilsalicílico

- 49 La fundación de la SETH
- 51 El descubrimiento de la DDAVP como agente hemostático
- 53 Las pruebas viscoelásticas y pruebas globales de la coagulación
- 55 Las pautas para la profilaxis antitrombótica en cirugía
- 57 El International Normalized Ratio (INR)
- 59 La clonación de los genes F8 y F9
- 61 La prevención de la trombosis en pacientes hospitalizados
- 63 El tratamiento de la hemofilia e inhibidor con CCPa y rFVIIa
- 65 Los primeros factores recombinantes para el tratamiento de la hemofilia
- 67 La secuenciación del gen del FVW
- 69 El dímero D
- 71 La instauración de la profilaxis en Hemofilia
- 73 Las heparinas de bajo peso molecular
- 75 El descubrimiento de la trombopoyetina
- 77 Las mutaciones asociadas a trombofilia: Factor V Leiden y Mutación F2 G20210A
- 79 La relación entre la trombofilia y el embarazo
- 81 El descubrimiento de concentrados de vida media extendida
- 83 La proteína C activada
- 85 La aprobación del primer inhibidor de trombina oral: dabigatrán
- 87 La aprobación del primer inhibidor de FXa oral: rivaroxabán
- 89 Las primeras experiencias en profilaxis de EVW
- 91 Un nuevo concepto en Hemostasia: Inmunotrombosis
- 93 El modelo celular de coagulación
- 95 El primer recombinante de FVW
- 97 Emicizumab: primera terapia no sustitutiva y subcutánea en hemofilia
- 99 Los fenómenos trombóticos en pacientes con COVID-19 y la trombosis asociada a vacuna (VITT)
- 101 Los inhibidores de FXI como nueva aproximación anticoagulante

103	La terapia génica en hemofilia A
105	La aprobación de la primera terapia rebalanceadora para el paciente con hemofilia B e inhibidor
107	La aprobación de la primera terapia génica para el paciente con hemofilia B
109	Siglas y abreviaturas
111	Índice de autores
113	Referencias bibliográficas

Prólogo

La coagulación de la sangre ha fascinado a los humanos desde siempre. El sangrado ha sido un signo de riesgo vital muy evidente para todas las sociedades remarcando la importancia de la hemostasia, es decir, que la sangre coagule. Asimismo, hace mucho se identificó la situación opuesta, que la sangre pase al estado sólido dentro de los vasos dando lugar a la clínica de las trombosis. De estas evidencias nace la historia médica de la trombosis y de la hemostasia, la cual está jalonada de una serie de hitos significativos que han moldeado nuestro conocimiento actual. Desde las primeras descripciones históricas, ya desde los textos egipcios, hasta los avances más recientes en terapia génica y en tratamientos innovadores, el estudio de la trombosis y de la hemostasia y su aplicación clínica han evolucionado muy considerablemente con un impacto decisivo en la vida de innumerables pacientes.

La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, dentro de los actos de su cincuentenario, ha querido dar relevancia a aquellos momentos clave que nos han llevado a los avances actuales. Para ello, ha preparado los presentes «50 Hitos de la Trombosis y la Hemostasia», que ofrecen una recopilación cronológica de los avances que se han considerado más relevantes. Como en toda selección, se han tenido que dejar fuera hechos que también merecen nuestra atención, pero confiamos en que el lector considere que, aunque puede que no estén todos los que son, sí lo sean todos los que están.

Cada Hito aquí descrito refleja un momento importante en el progreso del estudio y la aplicación de los resultados de la investigación, tanto en el ámbito global como en el local. La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia ha tenido con esta obra el objetivo de rendir homenaje a estos momentos clave y a quienes los hicieron posibles. Pero el progreso no se detiene, y el campo de la trombosis y la hemostasia continúa ofreciéndonos la esperanza de nuevas y emocionantes innovaciones que, en el futuro, también merecerán ser consideradas hitos.

La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia quiere expresar su más sincero agradecimiento a todos los autores y colaboradores que han contribuido a esta publicación. Esperamos que este compendio sirva como una valiosa referencia para todos aquellos interesados en la historia y evolución de la trombosis y la hemostasia. Con toda nuestra ilusión, ofrecemos seguidamente al lector los «50 Hitos de la Trombosis y la Hemostasia».

Joan Carles Reverter Calatayud

Presidente de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Fragmento de las columnas 6 y 7 del
«Papiro Edwin Smith», descubierto en Luxor.

La primera descripción de trombosis

La primera descripción de trombosis se remonta en el antiguo Egipto, alrededor de 3000 años antes de Cristo. Se recoge en un papiro descubierto por Edwin Smith, donde se describe a una persona con aumento del tamaño de la pierna, relacionado con un traumatismo.

La descripción más específica de trombosis venosa se atribuye a Hipócrates en el siglo V antes de Cristo, quien ya mencionó la «flebitis», refiriéndose a la inflamación de las venas, con lesiones tróficas en las piernas. Posteriormente, Galeno, alrededor de 200 años antes de Cristo, describió el caso de una trombosis pulmonar. Relató la muerte súbita de un paciente, en el cual se encontraron trombos en los pulmones, y asoció dichos trombos, según los conocimientos anatómicos de la época, a un viaje desde las piernas hacia el corazón y los pulmones.

En la Europa Medieval, esta enfermedad era conocida a través de la lectura de textos griegos, romanos e islámicos. Se atribuía a alteraciones del balance de los humores, y se asociaba a traumatismos o enfermedades infecciosas, mala nutrición, inmovilidad por las lesiones de las guerras y la falta de higiene. En el siglo XIII (1271), también se recogió un caso de trombosis, descrito por un fraile franciscano, en un zapatero gremial joven, describiendo con más detalle la sintomatología de dolor, edemas, e incapacidad para la marcha.

La trombosis, o formación de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos, ha estado presente a lo largo de la historia de la humanidad y es una de las patologías más prevalentes. Gracias a los avances en investigación, metodología diagnóstica y terapéutica, su pronóstico ha mejorado considerablemente, y se han logrado grandes avances en la tromboprofilaxis.

— Pascual Marco Vera

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La relación entre cáncer y trombosis

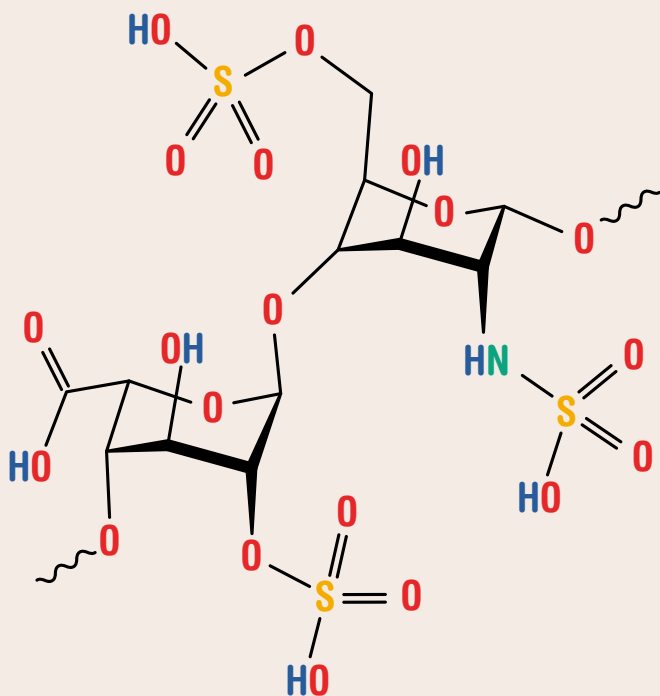
En 1865, el médico francés Armand Trousseau describió la frecuente asociación entre trombosis y cáncer: «El valor semiológico de la flegmasia en la caquexia cancerosa es tan grande que considero esta flegmasia como un signo de diátesis cancerosa tan cierto como un derrame sanguinolento en las cavidades serosas». Algunos años más tarde, él mismo tendría la certeza de la naturaleza cancerosa de la dolencia que le aquejaba por la aparición de una flebitis.

El estudio de la asociación entre cáncer y trombosis ha tenido un impacto significativo en el avance del conocimiento de ambas enfermedades. Más allá de promover un estado protrombótico, los cambios en el perfil hemostático de las personas con cáncer están también implicados en los mecanismos de progresión del propio tumor. Además, en los últimos años se han hecho importantes progresos en las estrategias de prevención y tratamiento de la trombosis en el cáncer, que han resultado en una mejora de la atención a estos pacientes.

Los miembros de la SETH han contribuido notablemente a esta área de conocimiento, y la creación en los grupos de trabajo de la SETH del Comité de Trombosis y Cáncer representa la reafirmación del compromiso con el avance en su investigación.

— Meritxell Nomdedeu Fàbrega

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Estructura molecular de la heparina

La heparina como anticoagulante

En 1916 se descubre la heparina, el primer anticoagulante de uso clínico. Jay McLean, estudiante de segundo año de medicina en la Universidad Johns Hopkins bajo la tutela del profesor Howell, aisló *in vitro* un extracto de hígado canino con propiedades anticoagulantes. Sin embargo, no fue hasta casi 20 años después cuando se describió por primera vez su uso en humanos.

Paralelamente, el estudio de métodos de purificación permitió la estandarización internacional de la sal sódica de la heparina para su uso en ensayos clínicos y su aislamiento en intestino de cerdo como fuente heparina, vigente en la actualidad. Ya entonces se conocía que el uso de una sustancia anticoagulante conllevaba un riesgo de hemorragia que requería de un antídoto para evitar el sangrado. Así, en 1937 se demostró el papel de la protamina como antídoto de la heparina.

Llama la atención que hace más de 60 años se plantease la importancia de la seguridad del manejo del tratamiento anticoagulante, introduciendo el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) como prueba de laboratorio para monitorizar su efecto. Disponer de un antídoto y la posibilidad de monitorización permitió universalizar su aplicación clínica, y en 1960 se inicia el primer ensayo clínico en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa.

Más de 100 años después de su descubrimiento, la heparina es un fármaco universal que sigue salvando millones de vidas cada año. Ejemplo de rigor científico en su aprobación y utilización, su eficacia puede ser monitorizada mediante el TTPA y desde el punto de vista de la seguridad dispone de un antídoto que permite revertir su efecto de manera inmediata. Por todo ello, la heparina ha sido incluida por la OMS dentro del listado de fármacos esenciales.

— Nuria Fernández Mosteirín

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Descubrimiento de la Vitamina K

El descubrimiento de la vitamina K llevó al bioquímico danés Henrik Dam a recibir el Premio Nobel de Medicina. Inició una investigación de la hipercolesterolemia en pollos, y ver la relación entre el colesterol y formación de coágulos de sangre. Al imponerles una dieta baja de colesterol, los animales empezaron a sangrar. Este investigador supuso que debía existir una sustancia en las dietas normales que estuviera relacionada con la coagulación de la sangre (la vitamina de la coagulación).

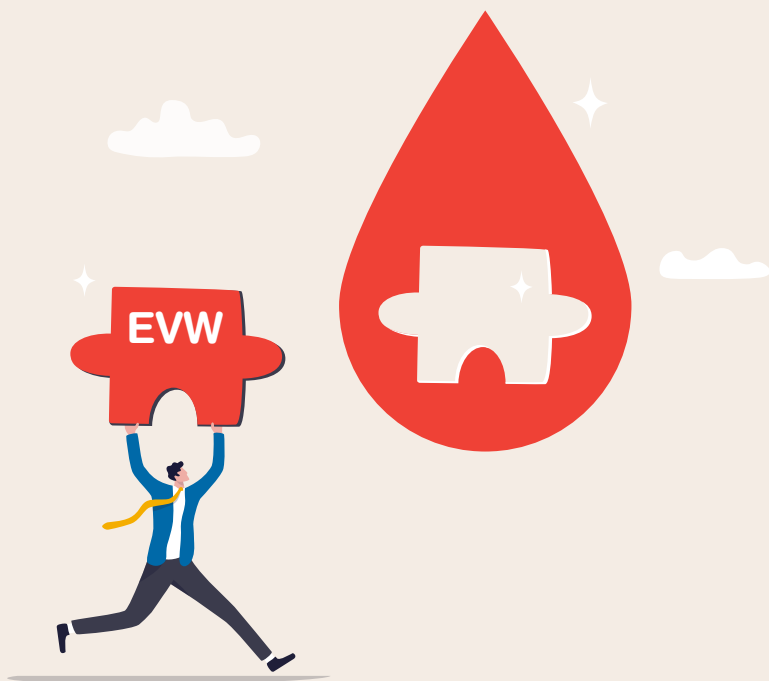
En 1930, el bioquímico Norteamericano Edward Doisy, siguiendo las investigaciones de Damm, describió una sustancia en la alfalfa que ayudaba a la coagulación de la sangre, y la llamó Vitamina K. Ambos investigadores ganaron el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1943.

La warfarina fue descubierta al principio del siglo XX, cuando varios científicos fueron encargados de controlar una plaga de ratas. En Estados Unidos, esa plaga causó grandes pérdidas en el ganado debido a la contaminación de los cultivos que alimentaban a las vacas.

En 1948, el bioquímico Karl Paul Link, de la universidad de Wisconsin, describió una sustancia contenida en un trébol dulce, presente en los prados donde pastaban las vacas y que provocaba sangrados importantes en los animales que comían en determinadas zonas, un fenómeno que no ocurría otros prados sin ese trébol dulce. Posteriormente se la llamó Warfarina en honor a sus descubridores (Wisconsin Alumni Research Foundation- WARF). Este fármaco, también usado como raticida, y su papel como antivitaminas K, es hoy en día uno de los fármacos más utilizado en el tratamiento y profilaxis del tromboembolismo.

— Pascual Marco Vera

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La descripción de la Enfermedad von Willebrand

Desde la primera descripción de la enfermedad de von Willebrand hecha por Erick Adolf von Willebrand en 1926, se realizaron diversas observaciones históricas que permitieron ir clarificando un área tremendamente confusa, especialmente a nivel molecular, que incluía tanto la hemofilia A como la enfermedad de von Willebrand (EVW). La EVW es la diátesis hemorrágica congénita más frecuente, con una prevalencia de ~1% según estudios epidemiológicos, pero ~0.01% de casos clínicamente significativos. Está causada por una anomalía cualitativa o cuantitativa del factor von Willebrand (FVW), una glicoproteína adhesiva que desempeña un papel tanto en la hemostasia primaria como secundaria. Su herencia es de tipo autosómica dominante o, menos frecuentemente, recesiva.

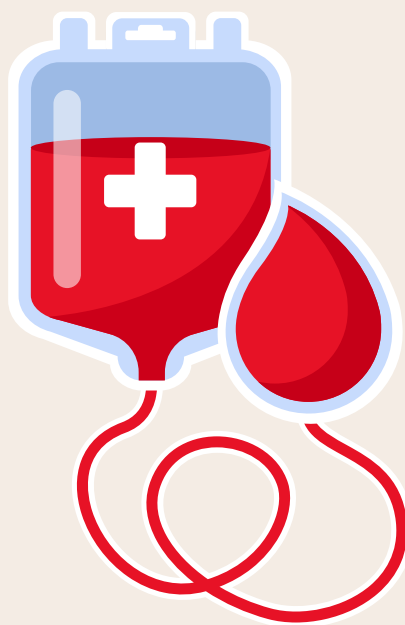
Se asocia a un riesgo hemorrágico sustancial, cuya gravedad suele ser proporcional al grado de deficiencia del FVW y al de la deficiencia secundaria del Factor VIII (FVIII), dado que el FVW estabiliza al factor VIII en la circulación. Aparentemente las mujeres son más sintomáticas que los varones. La EVW es muy heterogénea y varía en gravedad, predominando las formas leves.

La clasificación actual de la EVW contempla seis tipos diferentes: dos cuantitativos, el tipo 1 con deficiencia parcial y el 3 con deficiencia prácticamente total), y el 2 que reúne a todas las anomalías moleculares del FVW incluyendo la EVW 2A con disminución o ausencia de los multímeros de mayor tamaño, la EVW 2M con multímeros normales, pero ambas con disminución de la capacidad de unión a la glicoproteína plaquetar Ib (GPIb) o, también, al colágeno (en la forma 2M). La EVW 2B con hipersusceptibilidad hacia la GPIb, y la EVW 2N con una disminución de la capacidad de unión del FVW al FVIII normal.

Existe también una forma adquirida asociada a múltiples situaciones clínicas (síndrome de von Willebrand adquirido [SVWA]) cuya diferenciación es importante por las implicaciones que conlleva en su diagnóstico y tratamiento.

— Francisco Javier Batlle Fonrodona

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Las primeras transfusiones en pacientes con hemofilia

Las primeras referencias escritas de lo que probablemente fuera hemofilia se atribuye a manuscritos judíos y se remontan al siglo II d. C. Una norma del Patriarca Rabbí Judah eximía al tercer hijo de ser sometido a circuncisión si los dos anteriores habían fallecido por hemorragia durante dicho procedimiento.

Posteriormente se encuentran otras referencias rabínicas acerca de hemorragias graves después de intervenciones quirúrgicas menores en varones emparentados. En el siglo XII Maimónides aplicó estas normas a los hijos de una mujer que se había casado en varias ocasiones y que por tanto podría haber sido portadora de esta patología: «Si una mujer tiene dos hijos varones que mueren tras la circuncisión, en el supuesto que tenga un tercer hijo varón, no debe de ser circunciso en el tiempo determinado, octavo día de vida, sea del mismo marido o de otro distinto. La circuncisión debe posponerse hasta que crezca y se demuestre su fortaleza».

Pero a pesar de conocerse la clínica de la enfermedad, no es hasta principios del siglo XIX cuando empiezan a administrarse los primeros tratamientos.

En 1840 el Dr. Samuel Lane realiza con éxito la primera transfusión sanguínea a un paciente con hemofilia. Sin embargo, el desconocimiento en la compatibilidad transfusional basada en los antígenos eritrocitarios hizo que las tasas de respuesta fueran variables. Unos años más tarde el Dr. Emile Weil comunicó los datos acerca de la eficacia del uso terapéutico de suero humano o animal en pacientes con hemofilia y en 1920 publicó una revisión de su experiencia con este tipo de tratamiento. Lo más interesante de este trabajo era que se consideraba como el tratamiento óptimo la inyección subcutánea del suero cada 2-3 meses. A pesar de estos alentadores resultados iniciales, el tratamiento con suero no fue adoptado como tratamiento de los pacientes con hemofilia A. Los años 50 fueron realmente decisivos en lo que respecta al tratamiento de la hemofilia. Se comienzan a utilizar el plasma fresco congelado y los primeros concentrados de FVIII obtenidos a partir del fraccionamiento del plasma.

— M.^a Teresa Álvarez Román

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El reconocimiento de la trombofilia y sus principales biomarcadores

En 1965 el hematólogo noruego O. Egeberg identifica la primera trombofilia congénita, el déficit de antitrombina. En los años 80, la identificación del riesgo trombótico asociado con deficiencias de otros anticoagulantes o cofactores (proteína C y S) llevó a plantear que la trombofilia podría ser un desorden monogénico autosómico dominante. Pero en los 90, la identificación de dos polimorfismos protrombóticos, el FV Leiden y la protrombina G20210A por R. Bertina confirma el carácter poligénico de la trombosis. Recientes GWAS realizados en más de 81.000 casos con trombosis y 1.400.000 controles evaluando más de 13 millones de polimorfismos que cubren todo el genoma muestran 93 loci relacionados con la trombosis, y sugieren que un perfil complejo (*Polygenic Risk Score*) puede tener tanto impacto en el riesgo trombótico como trombofilias graves.

Finalmente, en el siglo XXI, la secuenciación masiva y los nuevos métodos de secuenciación han identificado nuevas trombofilias graves (FIX Padua, PT Yukuhashi), o nuevos mecanismos trombofílicos (inserción de retrotransposones, duplicación de promotor). Pero todavía quedan muchas trombofilias por identificarse, nuevos genes asociados con riesgo trombótico y conceptos como trombofilias transitorias (influenciadas por factores ambientales) o recesivas que pueden revolucionar este campo.

— Javier Corral de la Calle

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El descubrimiento de otros factores de la coagulación

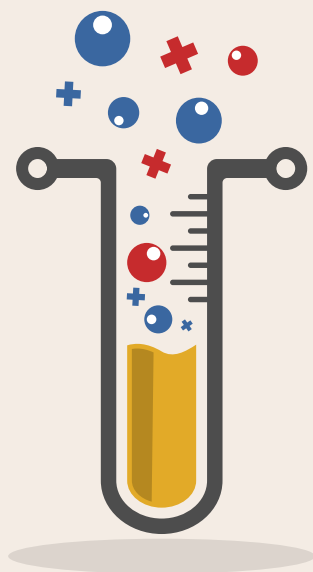
Hasta la década de 1940, el conocimiento de la coagulación sanguínea se limitaba a un sistema formado por 4 componentes: fibrinógeno, protrombina, tromboplastina tisular e iones calcio, aunque algunos investigadores ya apuntaban que debían existir factores adicionales. Esta visión de 4 componentes dio lugar al desarrollo del ensayo todavía hoy conocido como tiempo de protrombina, dado que se pensaba que era el factor limitante en la reacción.

Sin embargo, unos años después, Paul Owren concluyó que debía existir un quinto factor en la coagulación, a raíz de tratar a una mujer con sangrados abundantes y un tiempo de protrombina muy alargado que no remitía con la administración de concentrado de protrombina. Fue entonces cuando se acuñó la existencia del factor V, por este quinto factor que debía existir, que fue el primero de varios factores nuevos que fueron descubiertos entre 1940 y 1950. A raíz del estudio de otros pacientes con sangrados inexplicados se identificó el FVII, FVIII y FIX.

Pocos años después, Owren describió el factor VI, que actualmente no está reconocido puesto que se descubrió que es una forma activada del FV. El descubrimiento de varios factores de manera muy rápida originó que algunos factores de la coagulación se nombraran hasta con 13 nombres diferentes, lo cual dio lugar al Comité Internacional de la Nomenclatura de los Factores de la Coagulación Sanguínea. Los años sucesivos se descubrieron los factores X, XI, XII.

— Pilar Medina Badenes

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El descubrimiento de la fracción I de Cohn

Edwin Joseph Cohn (1892-1953), un destacado bioquímico estadounidense, aportó significativamente al avance de la bioquímica y la inmunología. Su trabajo se enfocó en la separación y purificación de proteínas del plasma sanguíneo. En los años 30, Cohn innovó con el desarrollo del método de fraccionamiento en frío con etanol, una técnica que separaba las proteínas plasmáticas según sus características de solubilidad. Este método adquirió gran relevancia durante la Segunda Guerra Mundial, siendo crucial para la producción de derivados del plasma.

Las investigaciones de Cohn revelaron que las fracciones I, II y III del plasma tenían un importante rol como tratamiento en la hemofilia. Específicamente, se descubrió que la Fracción I, con un contenido de 60 a 90% de fibrinógeno, era segura para inyecciones en humanos, lo que impulsó estudios *in vivo* sobre esta fracción. Además, se identificó que la Fracción I no solo contenía fibrinógeno, sino también FVIII y el factor de von Willebrand, aunque en ese momento no existían métodos para analizarlos detalladamente.

La eficacia de la fracción I en el tratamiento de la hemofilia se demostró rápidamente. Durante las décadas de 1950 y 1960, se utilizó en cantidades moderadas en los países desarrollados. A pesar de requerir un proceso de producción estéril y un laboratorio avanzado, el trabajo de Cohn estableció un fundamento esencial para futuras investigaciones en este campo.

— Víctor Jiménez Yuste

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El anticoagulante lúpico

Conocido con diversos nombres, el anticoagulante lúpico fue descrito por Conley en 1947, quien poco después describió también el proceso de electroforesis de las hemoglobinas para su estudio. El nombre «anticoagulante lúpico» evoca una asociación con el lupus eritematoso sistémico y un efecto anticoagulante, aunque lo cierto es que esta alteración no es exclusiva del lupus, y por otro lado su repercusión clínica es, al contrario, en forma de un incremento del riesgo trombótico. El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina que se une a fosfolípidos y proteínas de la membrana celular, incrementando los tiempos de reacción de pruebas de laboratorio como el tiempo de tromboplastina parcial activada, que suele ser el primer indicio para su determinación.

El anticoagulante lúpico provoca una interacción con las plaquetas que se traduce en un efecto protrombótico, y su presencia constituye un factor de riesgo para la presentación de eventos trombóticos venosos y arteriales, así como un aumento del riesgo de abortos. Su aparición es espontánea en la mayor cantidad de ocasiones, aunque hay un aumento de incidencia de su presencia en condiciones autoinmunes como el lupus, o en pacientes que han sufrido un evento trombótico o alteraciones vasculares de la gestación.

El anticoagulante lúpico es en la actualidad una de las pruebas que deben solicitarse ante la presencia de un TTPA alargado, y es una prueba sencilla y barata de inestimable ayuda dentro del estudio de trombofilia por eventos tromboembólicos o abortos de repetición.

— Santiago Bonanad Boix

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación

En 1964, MacFarlane presenta la primera visión completa de la cascada de la coagulación, en la que la formación de trombina tiene dos vías de iniciación. La vía extrínseca, o del factor tisular por ser este el factor iniciador, es la responsable de la hemostasia fisiológica. Por ello, la deficiencia de cualquiera de los factores de esta vía causa coagulopatías, y los factores II, VII y X son dianas de tratamientos anticoagulantes.

Ratnoff fue uno de los pioneros en el estudio de la vía intrínseca, también llamada de contacto porque se inicia con la auto-activación del FXII al ponerse en contacto con superficies cargadas negativamente. El interés en esta vía se restringió a su papel en tiempos de coagulación dado su nulo impacto fisiológico: la deficiencia FXII no conlleva riesgo hemorrágico. Sin embargo, el interés en esta vía renace en 2005 con los trabajos de T. Renné en modelos animales que demuestran el papel antitrombótico, con mínimo o nulo riesgo hemorrágico, de la deficiencia del FXII o su sustrato, el FXI, resultados validados en pacientes con deficiencia congénita de FXI.

Se rompe el paradigma del equilibrio hemostático pues se puede intervenir en un lado de la balanza sin afectar al otro. Estos resultados han sustentado el desarrollo de agentes anti-FXI, cuyo beneficio como anticoagulantes se está evaluando actualmente.

— Javier Corral de la Calle

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La fundación de la ISTH

La *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), es una organización de índole científico, dedicada al conocimiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades trombóticas y de la hemostasia. Fue fundada en 1969, tras la reunión anual del Comité Internacional de Trombosis Y Hemostasia en la ciudad de Bath en el Reino Unido. Los 200 miembros de ese grupo votaron por unanimidad la creación de la ISTH, y eligieron a Fritz Koller como primer presidente y a Sol Sherry de Estados Unidos como primer director de la junta directiva.

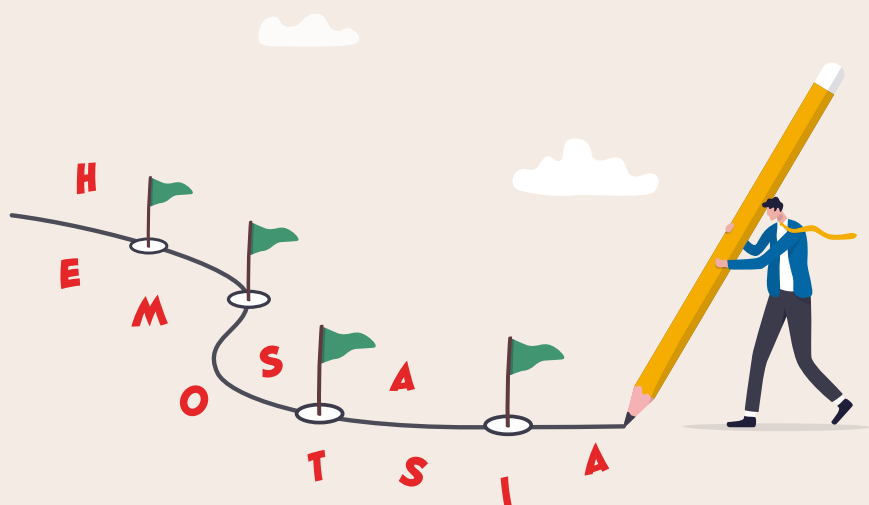
Su actividad científica se centró al inicio en el estudio y tratamiento de las enfermedades hemorrágicas. Posteriormente se expandió al estudio de la función plaquetaria, estudio de la fibrinólisis, trombosis, terapia fibrinolítica y anticoagulante. La ISTH se ha organizado para desarrollar su actividad científica en los «subcomités», que están formados por grupos de expertos en campos concretos para desarrollar investigación básica y clínica en los diferentes campos de la hemostasia y trombosis. Y todo ello dirigido a la mejoría y curación de los pacientes afectados por estas enfermedades.

Otra gran iniciativa de la ISTH, es la publicación de revistas científicas, como *Journal on Thrombosis and Hemostasis* (JTH) y *Research and Practice on Thrombosis and Hemostasis* (RPTH), que son foros importante en la transmisión de conocimiento y que abarcan tanto desarrollo de investigación básica como desarrollo clínico.

Sin duda el congreso anual de la ISTH, itinerante por los cinco continentes es el acontecimiento científico mundial en Trombosis y Hemostasia más importante, en el que se exponen los avances y líneas de investigación de los grupos más relevantes a nivel mundial. A él acuden no sólo especialistas en hematología, sino por su organización multidisciplinar también acoge a investigadores básicos y otras especialidades médicas relacionadas con la Trombosis y la Hemostasia y la Fisiología Vascular.

Hoy en día, la ISTH engloba más de 7.700 miembros activos distribuidos en 110 países, entre los cuales se encuentra España, con una más que notable presencia tanto como miembros, como asistentes a los congresos anuales, presentando sus recientes logros en el campo de la Trombosis y Hemostasia.

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La estandarización en la hemostasia

Todos los sistemas requieren estandarización, la hemostasia no es una excepción. Esta necesidad se evidenció por primera vez con la nomenclatura de los factores de la coagulación. Cada investigador asignaba un nombre diferente al factor que iba descubriendo, en varios casos el apellido del paciente que sustentó su descubrimiento (como los factores Christmas –FIX- o Hageman –FXII-). Por ello, en los años 1954-1962 se creó la comisión internacional para la nomenclatura de los factores de la coagulación sanguínea, dirigida por el profesor I. Wright. Esta comisión, que fue el embrión de la ISTH, consensuó el nombre de los factores de la coagulación, siguiendo el formato de números romanos que ya empezó a utilizar Owren para el factor V.

Posteriormente necesidades de estandarización se establecieron para diferentes métodos empleados en el laboratorio de hemostasia, con el fin de que los resultados obtenidos en distintos hospitales pudieran ser replicados y comparados. Uno de los ejemplos más representativos del éxito de estos comités de estandarización es el INR. Hoy en día, los comités de estandarización se han diversificado, y en la ISTH hay registrados 24 SSC (*Scientific and Standardization Committee*) que cubren todos los campos de la hemostasia, incluyendo la genética, otro campo donde la estandarización de la nomenclatura ha sido necesaria.

— Javier Corral de la Calle

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Las antivitaminas K: Warfarina

A comienzos del siglo XX, la enfermedad hemorrágica del ganado en zonas del norte de Estados Unidos, que importaban falso trébol dulce como forraje, captó la atención de la comunidad científica debido a la alarmante situación económica. En 1940, el agrónomo Karl Paul Link y Harold Campbell, de la Universidad de Wisconsin, aíslan la 3,3-metilen-4-hydroxicumarina del trébol rancio o echado a perder.

Por sí sola la cumarina no era patógena, sin embargo, en el forraje mohoso se oxidaba y, junto con el formaldehído y otra cumarina, formaba el dicumarol, que posee efectos hemorrágicos. Posteriormente, el propio Link estableció una relación entre la cumarina y la vitamina K, observando que esta última revertía su efecto. En 1941, Link cede la licencia a la *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF) y consigue aislar esta molécula a gran escala, nombrándola warfarina haciendo alusión al grupo benefactor de la investigación. Tras su patente en 1948 fue empleada inicialmente como potente raticida hasta su introducción para uso clínico en humanos en 1955. La confianza y seguridad de su uso se vio reforzada en ese mismo año cuando se empleó para tratar a Dwight Eisenhower, 34º presidente de los Estados Unidos, tras sufrir un infarto de miocardio.

Al igual que otros antitrombóticos, y a pesar de la complejidad en su manejo, que obligó a estandarizar su control mediante el índice internacional normalizado (INR), así como a la variabilidad inter e intraindividual y las numerosas interacciones farmacológicas, los antivitaminas K se incluyen por la OMS dentro de la lista de fármacos esenciales.

— Nuria Fernández Mosteirín

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La agregometría

Las plaquetas fueron descubiertas por G. Bizzozero en 1882 y redescubiertas en los años 60 tras décadas de olvido. En esa época se desarrolló la agregometría plaquetaria, que pronto pasó a ser considerada el «estándar de oro» de las pruebas de función plaquetaria, y todavía hoy es la prueba más utilizada para identificar y diagnosticar defectos de la función plaquetaria. Se trata de una técnica sencilla, en la que la exposición en agitación de las plaquetas (plasma rico en plaquetas o plaquetas lavadas) a diferentes dosis de agonistas plaquetarios (colágeno, ADP, trombina, ristocetina, adrenalina, etc.) induce su agregación, y la transmisión de luz aumenta.

Los equipos básicos fueron implementándose, incorporando agregómetros multicanales, que emplean sangre total (utilizando tecnología de impedancia), o combinando con luminometría para medir simultáneamente la liberación de ADP.

La agregación seguirá siendo una prueba clínica importante dentro del laboratorio especializado, pero sus limitaciones, como la dificultad para identificar situaciones de hiperreactividad plaquetaria, la difícil interpretación clínica de la agregación levemente anormal a agonistas débiles, que el análisis se realice en condiciones de cizallamiento bajas y en una cubeta, que no simulan con precisión la hemostasia primaria, y que las pruebas deberían realizarse dentro de las 2 h siguientes a su extracción, anticipan el desarrollo de implementaciones o nuevos métodos para estudiar la función plaquetaria.

— Javier Corral de la Calle

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La fundación de la Federación Mundial de Hemofilia

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) es una organización sin ánimo de lucro dedicada a mejorar y preservar la atención para personas con trastornos de la coagulación hereditarios en todo el mundo.

Fue fundada en 1963 por Frank Schnabel, un hombre de negocios canadiense con hemofilia A grave. Schnabel estaba convencido de que las organizaciones de pacientes podían ser mucho más eficaces, para representar los intereses de las personas con trastornos de la coagulación, si trabajaban unidas.

El primer Congreso de la FMH tuvo lugar en Copenhague, Dinamarca, el 25 de junio de 1963, y en él participaron representantes de 12 países. Actualmente, la FMH y su red mundial de organizaciones nacionales representan los intereses de personas con hemofilia y otros trastornos de la coagulación hereditarios en 147 países. Trabajan en colaboración con los equipos multidisciplinares de atención a estos pacientes, con los gobiernos y con una red global de organizaciones nacionales.

Su objetivo es que todas las personas con diátesis hemorrágicas hereditarias sean diagnosticadas y tengan acceso al tratamiento sin importar su tipo de trastorno, su sexo o el lugar donde vivan. Para ello proporcionan a las asociaciones nacionales, así como a los profesionales sanitarios los conocimientos y las herramientas que necesitan para identificar, apoyar y ofrecer tratamiento a personas con trastornos de la coagulación en sus comunidades. Asimismo, aportan la información necesaria a las autoridades sanitarias para que puedan tomar decisiones de acceso y financiación de tratamientos.

— M.^a Teresa Álvarez Román

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Los hemoderivados para el tratamiento de la hemofilia

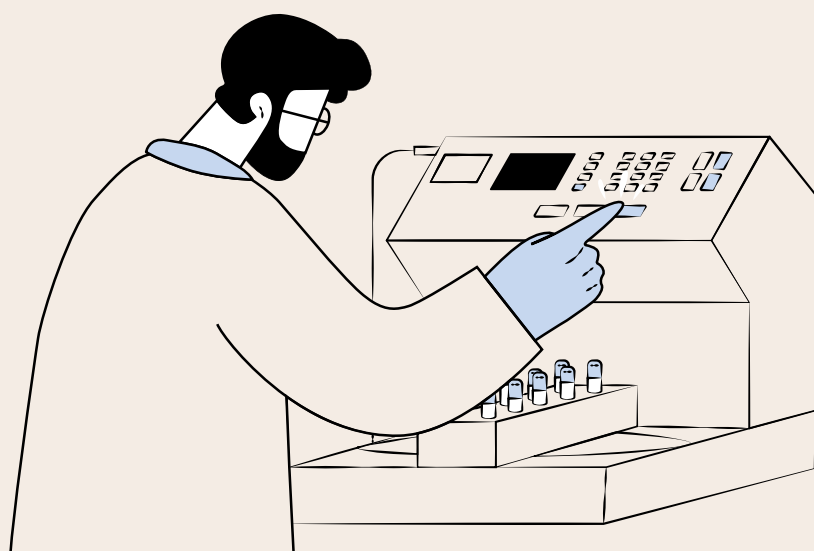
En 1963, Cutter Laboratories, (Berkeley, California), desarrollaron un concentrado de FVIII a partir de la fracción I de Cohn. Este fue el primer concentrado liofilizado experimental de FVIII, pero su producción a gran escala era limitada debido al bajo rendimiento de FVIII obtenido del plasma.

Un año después, en 1964, la Dra. Judith Graham Pool realizó un descubrimiento crucial utilizando plasma congelado en grandes contenedores. Al descongelarlo cuidadosamente, notó que había muy poco FVIII en el sobrenadante. Sin embargo, al analizar la pasta fibrosa semi-congelada que quedaba en el fondo de los recipientes, encontró cantidades significativas de FVIII. Este hallazgo llevó a la Dra. Pool a desarrollar un método práctico para separar el «crioprecipitado» del plasma completo, aprovechando la rápida descongelación del FVIII. Este avance fue un paso importante en el tratamiento de la hemofilia.

Posteriormente, se desarrollaron concentrados comerciales liofilizados de FVIII con mayor concentración, empleando diversas tecnologías, incluyendo la crioprecipitación. El primer producto de este tipo fue autorizado en Estados Unidos a finales de los años 60. Su uso se extendió rápidamente y, para 1970, ya se iniciaba el tratamiento domiciliario de la hemofilia en América del Norte.

No obstante, a principios de la década de 1980, la transmisión del VIH y otros virus a través de estos concentrados plasmáticos generó un gran retroceso en el acceso a los concentrados. Esto llevó al desarrollo de métodos de inactivación viral para prevenir la transmisión de enfermedades virales a través de estos productos.

— Víctor Jiménez Yuste



La coagulometría automatizada

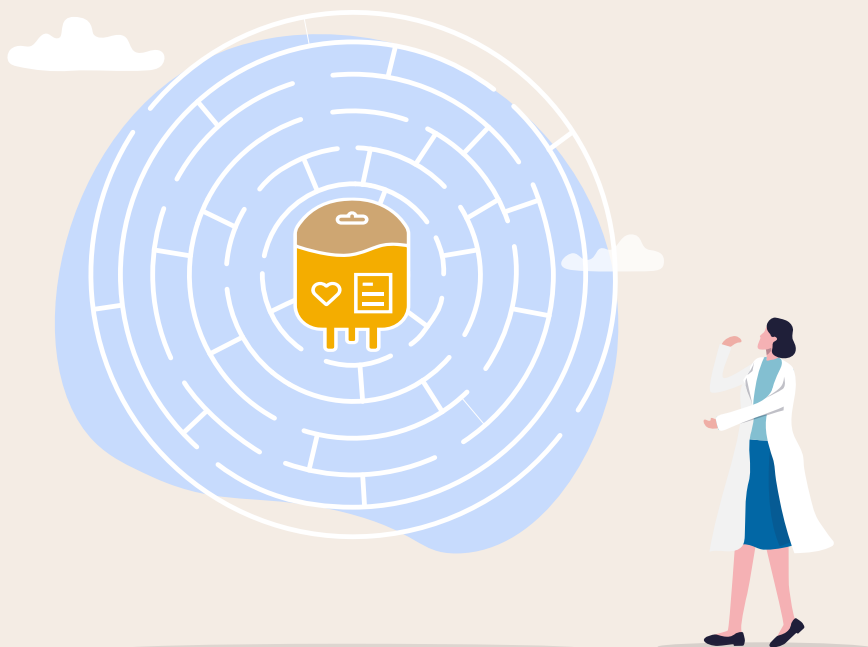
El estudio de las alteraciones de la hemostasia ha propiciado una gran desarrollo de los laboratorios clínicos. Los primeros desarrollos de la coagulometría eran manuales, basados en la reproducción in vitro del fenómeno de coagulación bajo condiciones controladas como bien demostró Armand Quick con el tiempo de protrombina en 1935.

Los procesos cada vez más complejos del laboratorio de hemostasia han condicionado la necesidad de automatizar los procedimientos y trabajar con muestras de sangre dentro de intervalos de tiempo relativamente cortos para evitar la degradación de los elementos de la coagulación, al contrario de lo que sucede en la mayor parte de estudios bioquímicos. Los primeros coagulómetros automatizados se desarrollaron en los años 70-80 del siglo XX, y presentaban numerosos problemas de estandarización en sus inicios, derivados tanto de la fragilidad de las muestras como de la naturaleza de los reactivos empleados.

La coagulometría automatizada en la actualidad está plenamente consolidada ha permitido estandarizar las pruebas de coagulación y ofrecerlas a los clínicos de forma rápida y fiable, con una precisión muy elevada. Y no sólo eso, sino que la automatización ha conseguido expandir el número de pruebas para el estudio de la coagulación e incrementar su complejidad mediante técnicas funcionales que exploran todas las fases de la formación del coágulo, y el papel tanto de las plaquetas como el sistema plasmático, y otras sustancias o circunstancias que modulan sus efectos.

— *Santiago Bonanad Boix*

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Los primeros concentrados para el tratamiento de la EVW

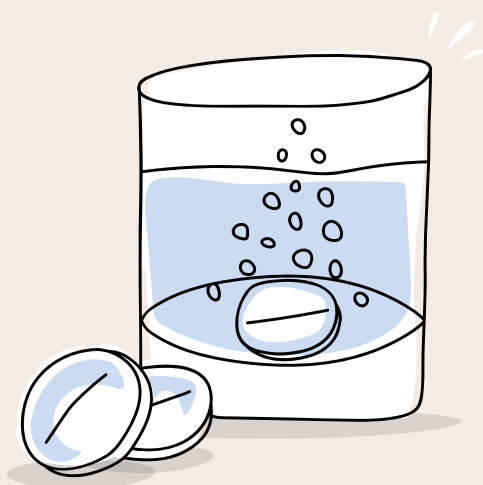
El empleo de plasma para restituir los niveles plasmáticos del FVW precisa de la administración de volúmenes importantes del mismo. Por esta razón se investigaron métodos de obtención de concentrados ricos en plasma que supusieran volúmenes de infusión menores. Tras los pasos pioneros de investigadores suecos empleando una fracción de Cohn, fue de gran relevancia el descubrimiento en 1964 por Judith Graham Pool del crioprecipitado, un concentrado derivado del plasma que contenía entre otros el factor von Willebrand y el FVIII. Su eficacia en el tratamiento de la EVW se hizo palpable y constituyó el primer paso del procedimiento de obtención de los concentrados comerciales de FVW, con mayor riqueza en esta proteína, a la par que se incorporaron métodos de inactivación viral en su procesamiento. Progresivamente se fue logrando una preservación cada vez mayor del FVW presente en estos concentrados, inicialmente muy deteriorada en diversos productos comerciales, y, en la actualidad más próxima a la estructura normal del mismo, con una mayor eficiencia hemostática clínica en la EVW.

Los concentrados plasmáticos del FVW constituyen el tratamiento de elección cuando el acetato de desmopresina (DDAVP) no es efectivo o se encuentra contraindicado, y son eficaces en todos los subtipos de EVW.

Los concentrados exclusivos del FVIII purificado, plasmáticos o recombinantes, no contienen FVW, por lo que generalmente no son útiles como único tratamiento de la EVW no complicada con aloanticuerpos o en la EVW 2N.

— *Francisco Javier Batlle Fonrodona*

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El ácido acetilsalicílico

La aspirina o su principio activo, el ácido acetilsalicílico, es el antitrombótico más antiguo y uno de los fármacos más empleados. Hace más de 2.000 años, en sus escritos, Hipócrates hace referencia a los efectos beneficiosos de la corteza de sauce y de otras plantas ricas en salicilatos. Sin embargo, el conocimiento de su efecto antiplaquetario es mucho más reciente. A mediados del siglo XIX se inicia la síntesis del producto, aunque sus primeros usos comerciales fueron como antiséptico en cirugía y para preservar algunos alimentos. Sin embargo, el empleo de salicilatos se asociaba a una importante toxicidad gástrica, lo que promovió al amparo de la compañía farmacéutica Bayer las investigaciones para el desarrollo de una forma menos tóxica.

Fue en 1899 cuando se introdujo el nombre «aspirina» («a» por acetil, «spir» por el género *Spiraea* e «in» por ser un sufijo que se empleaba en ese momento para los fármacos) expandiéndose su uso a nivel mundial por sus efectos antipiréticos, antiinflamatorios y analgésicos. Aunque ya se habían descrito sus beneficios en el ámbito de los accidentes cerebrovasculares, no fue hasta 1971 cuando Sir John Vane (premio Nobel de Medicina en 1982) publicó sus trabajos sobre la inhibición de la aspirina sobre la prostaglandinsintetasa que explicaban sus efectos antipiréticos, antiinflamatorios y antiplaquetarios. Posteriormente, a lo largo de la década de los 70 y 80 se demostró en diferentes ensayos clínicos la eficacia de la aspirina en la enfermedad cerebrovascular y la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio.

Además de sus beneficios ya conocidos, y casi 200 años después del aislamiento de su forma pura, la aspirina parecer guardar todavía sorpresas acerca de otros posibles efectos protectores.

— Nuria Fernández Mosteirín

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La fundación de la SETH

La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) conmemora con orgullo su 50 aniversario. A partir de la iniciativa de un grupo visionario de hematólogos españoles, el 31 de octubre de 1973 se registra en Barcelona el acta fundacional de la SETH, la cual obtuvo su reconocimiento oficial por el Ministerio el 4 de febrero de 1974 y celebró su primera asamblea en Barcelona el 25 de mayo de 1974. La recién fundada SETH buscaba crear un espacio de colaboración multidisciplinar en el campo de la trombosis y la hemostasia con el objetivo de promover la investigación, la formación y la mejora de la atención al paciente.

Desde su fundación, la SETH ha experimentado un crecimiento exponencial, consolidándose como un referente nacional e internacional en la especialidad. Su membresía ha aumentado considerablemente, abarcando un ámbito multidisciplinar con hematólogos, médicos de otras especialidades, biólogos, bioquímicos, investigadores y otros profesionales de la salud con un interés común en la trombosis y la hemostasia.

La SETH se encuentra en un momento de gran dinamismo, y está preparada para afrontar nuevos retos, como la incorporación de nuevas tecnologías y la atención a las necesidades de los pacientes en un entorno cada vez más complejo.

— Meritxell Nomdedeu Fàbrega

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El descubrimiento de la DDAVP como agente hemostático

La desmopresina (DDAVP) es un derivado sintético de la hormona antidiurética vasopresina.

Fue P. Manucci quien, en 1977, describe la utilidad de la DDAVP como agente hemostático para la realización de procedimientos quirúrgicos menores como extracciones dentales tanto en pacientes con hemofilia leve-moderada como en pacientes con Enfermedad von Willebrand.

Hoy sabemos que una dosis de 0,3 µg/Kg de DDAVP, estimula la liberación de factor von Willebrand (FVW) de las células endoteliales ya que tiene un efecto agonista de los receptores de vasopresina V2, mediado por el AMPc. Aumenta los niveles plasmáticos de FVW y FVIII de dos a cinco veces con respecto a los basales en 30-90 min, con una semivida plasmática de 8-10 horas.

Debido a que la respuesta a la desmopresina es variable, las actuales guías recomiendan realizar una prueba previa, en ausencia de hemorragia, midiendo el incremento de FVW y FVIII antes, a la hora y a las 2-4 horas, con el fin de prever la posible respuesta a la desmopresina en una situación crítica.

— M.^a Teresa Álvarez Román

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



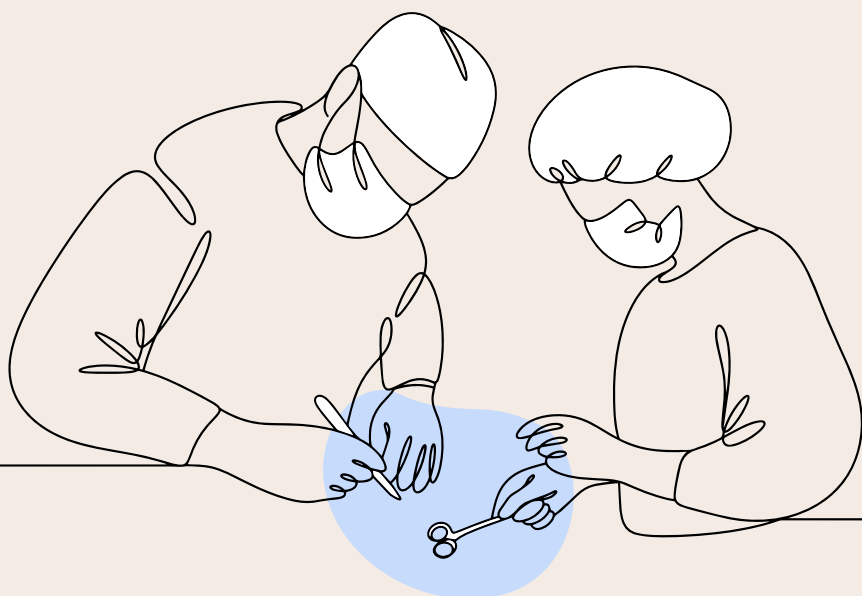
Las pruebas viscoelásticas y pruebas globales de la coagulación

Las pruebas convencionales de coagulación, como tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada no son buenos predictores del riesgo hemorrágico o trombótico, ya que solo evalúan el inicio de la formación del coágulo. Es por ello que se han desarrollado pruebas globales de hemostasia que permiten un conocimiento dinámico de la coagulación sanguínea y ofrecen una aproximación más holística del proceso hemostático.

Hartert describió la tromboelastografía en 1948. A través de este método se evalúan los cambios viscoelásticos que experimenta la sangre durante el proceso de coagulación con la finalidad de representar de forma gráfica la polimerización de la fibrina (factores de coagulación y formación de trombina), así como el inicio de la formación del coágulo (fibrinógeno, fibrina y FXIIIa) y su estabilidad (fibrinógeno y plaquetas), y en algunos casos la presencia de lisis del coágulo (fibrinólisis). Se documentó el uso de la tromboelastometría con el trasplante hepático en 1985 con la finalidad de controlar la administración de hemocomponentes, y con posterioridad en la cirugía cardíaca, y hoy día se ha vuelto parte esencial del tratamiento transfusional, con el objetivo de una administración de hemocomponentes guiada por objetivos.

Otra prueba global de hemostasia la constituye el test de generación de trombina. Desarrollado por Hemker en la década de 1980 como un método fluorimétrico (CAT) que cuantifica la cantidad de trombina que se genera en una muestra de plasma después de la activación de la coagulación y se ha propuesto como una prueba de diagnóstico potencial para dilucidar el riesgo de hemorragia o trombosis en pacientes con o sin tratamiento anticoagulante. La prueba permite medir la capacidad de un individuo para generar trombina mediante el análisis de variables, incluido el tiempo de latencia el pico máximo de trombina generada y el potencial endógeno de trombina.

Estas pruebas podrían a corto plazo reemplazar a las pruebas convencionales de coagulación en el diagnóstico y tratamiento de problemas hemorrágicos y trombóticos.



Las pautas para la profilaxis antitrombótica en cirugía

El tromboembolismo venoso (TEV) representa un problema frecuente y potencialmente grave en cirugía, considerándose una de las principales causas de mortalidad evitable. En un estudio realizado en Suecia en los años 90 se documentó que el 29% de los pacientes fallecidos durante el postoperatorio presentaban embolia pulmonar en la autopsia. Estudios posteriores en cirugía oncológica demostró que la probabilidad de fallecer tras cirugía oncológica aumenta 5 veces si se desarrolla un TEV postoperatorio.

Existe abundante evidencia de que el TEV postoperatorio se puede prevenir de forma eficaz y segura utilizando métodos farmacológicos y mecánicos. Las HBPM (Heparina de bajo peso molecular) son el fármaco de elección en la profilaxis del enfermo quirúrgico; se utilizó por primera vez en 1982 en la profilaxis TEV, posteriormente se desarrollaron varios ensayos clínicos y finalmente fue aprobada para esta indicación por la FDA en 1993.

En el ámbito de la cirugía (general y no general) existen guías de práctica clínica internacionales y nacionales para la prevención de esta complicación en las que se valora el riesgo trombótico y hemorrágico de la cirugía y el riesgo trombótico y hemorrágico del procedimiento para realizar la profilaxis más adecuada a cada paciente.

— Olga Gavín Sebastián

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El International Normalized Ratio (INR)

El *International Normalized Ratio* (INR) es una expresión estandarizada del tiempo de protrombina que se utiliza en la de la vía extrínseca y común de la coagulación y por tanto permite valorar el fibrinógeno y los factores II, V, VII y X. Se expresa como el cociente o razón del tiempo obtenido de la muestra evaluada respecto al tiempo control. Se ajustan con el ISI (*international sensitivity index*) para estandarizar el resultado según los reactivos empleados. El ISI depende del reactivo y del coagulómetro utilizado. En la actualidad, las tromboplastinas recombinantes presentan ISIs con valor de 1, soslayando este problema original con el empleo de tromboplastinas de origen biológico.

Su desarrollo se atribuye a Tom Kirkwood, ante el problema que suponía el uso de diferentes reactivos en los laboratorios clínicos, con muy amplia variabilidad de efecto. Su uso fue aceptado por la OMS en 1983. Esto hizo que los resultados fueran comparables independientemente de los reactivos y analizadores. Fue fundamental para el control de calidad de los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K.

La aparición de coagulómetros portátiles (*point-of-care*) ha servido para extender su uso de forma generalizada para el control de la terapia anticoagulante con antivitamina K tanto en el ámbito hospitalario, ambulatorio, como en formatos de autocontrol.

— José Mateo Arranz

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La clonación de los genes *F8* y *F9*

La clonación de los genes del factor VIII (FVIII) y del factor IX (FIX) representó una era de progresos significativos en la biotecnología y el manejo de los trastornos hemorrágicos. Este proceso comenzó en la década de 1980, una época marcada por avances sustanciales en biología molecular. En 1984, el gen del FVIII fue exitosamente aislado e identificado por dos equipos de investigación distintos, uno en el Genetics Institute de Cambridge, Massachusetts, y otro en Genentech en Berkeley, California. Ambos equipos anunciaron simultáneamente la clonación de este gen. Este logro fue particularmente notable debido a la complejidad del gen del FVIII, que es uno de los más extensos conocidos, abarcando cerca de 186,000 pares de bases y compuesto por 26 exones.

Por otro lado, el gen del FIX, aislado e identificado previamente entre 1982 y 1983 por grupos de investigación de la Universidad de Oxford en el Reino Unido y de la Universidad de Washington en EE. UU., marcó otro hito en este campo. A diferencia del FVIII, el gen del FIX es considerablemente más pequeño, con solo 34,000 pares de bases y 8 exones.

La importancia de estos hallazgos reside en su amplia aplicación: desde mejorar el diagnóstico y el entendimiento clínico de los trastornos de coagulación, hasta impulsar el desarrollo de productos terapéuticos y avanzar en la terapia génica.

— Víctor Jiménez Yuste

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La prevención de la trombosis en pacientes hospitalizados

La enfermedad tromboembólica (ETV) tiene una alta incidencia (10-30%) y mortalidad en los pacientes médicos. Aproximadamente, el 25% de los eventos de ETV se relacionan con la hospitalización y el 50-75% de ellos se producen en pacientes hospitalizados por causas médicas. El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la forma más grave de la ETV y la mortalidad por TEP alcanza el 5-10% de todas las muertes hospitalarias y, de ellas, el 70-80% suceden en pacientes no quirúrgicos. Más del 90% de los TEP tienen su origen en una trombosis venosa profunda (TVP) de los miembros inferiores, sin embargo, solo un tercio de ellas son sintomáticas; el riesgo de TVP en los pacientes médicos ingresados es de 10-20%. El TEP es la principal causa prevenible de muerte en los pacientes hospitalizados.

Diferentes estudios han demostrado una disminución de la incidencia de ETV con tromboprofilaxis farmacológica en los pacientes médicos, con una reducción del riesgo relativo de 45-63% y de mortalidad por TEP de hasta el 64%. El tromboembolismo pulmonar es la principal causa prevenible de muerte en los pacientes médicos hospitalizados y la tromboprofilaxis farmacológica (principalmente con Heparinas de bajo peso molecular) ha demostrado ser eficaz y segura en ellos. Sin embargo, a pesar de estos resultados y de las recomendaciones de las sociedades científicas, existe una marcada infrutilización de tromboprofilaxis en estos pacientes. Se han postulado diferentes causas para esta situación, como la heterogeneidad de los pacientes médicos, la variabilidad de criterio entre diferentes profesionales, la falta de percepción de la gravedad de la ETV y el miedo a la hemorragia. Por lo tanto, sigue siendo un objetivo en los pacientes hospitalizados la optimización de la profilaxis de la ETV.

— Olga Gavín Sebastián

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El tratamiento de la hemofilia e inhibidor con CCPa y rFVIIa

El 6 de noviembre de 1976 Lowe et al publican en la revista *British Medical Journal* la utilización del concentrado de complejo protrombínico activado, CCPa, FEIBA®, en un paciente con hemofilia e inhibidor consiguiendo una corrección de la hemostasia. FEIBA®, fue el primer tratamiento eficaz para controlar el sangrado en el paciente con inhibidor. La eficacia hemostática para el control de eventos hemorrágicos de FEIBA® es superior al 80%, aunque incluso hoy en día, su mecanismo de acción resulta complejo debido a su composición multifactorial y a los potenciales sitios de acción CCPa. Sabemos que contiene los cuatro factores de síntesis hepática dependientes de la vitamina K: II, VII, XI y X, así como pequeñas cantidades de FIXa, FXa, trombina y FVIIa. Se obtiene después del fraccionamiento del plasma humano y la separación del crioprecipitado.

En cuanto al factor VII recombinante activado (NovoSeven®) fue U. Hedner y cols. quienes consiguieron la purificación del FVIIa en 1981 y fue en 1988 cuando se trató al primer paciente con rFVIIa como profilaxis hemorrágica para una sinovectomía quirúrgica. Fue registrado para su uso comercial en Europa en 1996 y en Estados Unidos en 1999. Respecto a su mecanismo de acción, se considera que rFVIIa actúa por dos vías para amplificar y limitar la activación en el sitio del daño tisular.

Aunque ambos se han utilizado como tratamiento profiláctico, la aprobación y comercialización de emicizumab los desplazó por completo en esta indicación, quedando únicamente en el paciente con inhibidor para el tratamiento del sangrado si éste se produce.

— M.^a Teresa Álvarez Román

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Los primeros factores recombinantes para el tratamiento de la hemofilia

La alta incidencia de enfermedades virales transmitidas por concentrados de origen plasmático durante las décadas de 1970 y 1980 suscitó un gran interés en la producción de formas «sintéticas» de los factores VIII y IX. Este avance fue posible cuando científicos estadounidenses de Genetics Institute, y Genentech, anunciaron simultáneamente la clonación del gen del factor VIII.

En colaboración con los investigadores de Genentech y Genetics Institute, las compañías farmacéuticas estadounidenses Miles Inc/Cutter Biological (más tarde parte de Bayer) y Baxter/Hyland Div lograron producir a gran escala dos concentrados de factor VIII de origen recombinante para uso clínico.

Kogenate® (Bayer) inició sus estudios preclínicos en 1988, evaluando su farmacocinética y seguridad en personas con hemofilia. Tras una evaluación adicional en contextos quirúrgicos y en pacientes no tratados previamente, obtuvo la autorización y comenzó su comercialización en Norteamérica a principios de 1993.

Por su parte, el factor VIII desarrollado por Baxter, Recombinate®, comenzó sus estudios clínicos en personas con hemofilia en 1987 y se comercializó en Norteamérica en diciembre de 1992.

Ambos concentrados marcaron la primera generación de productos recombinantes de factor VIII, sentando las bases para las nuevas moléculas como el concentrado de FIX recombinante, que configuran el panorama terapéutico actual.

— Víctor Jiménez Yuste

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La secuenciación del gen del FVW

Inicialmente, se consideraba a la enfermedad de von Willebrand (EVW) causada por mutaciones en el locus del gen del FVW (VWF). Con posterioridad, se acepta la posibilidad de que defectos en otros genes, que podrían modular la regulación funcional del gen del FVW (genes moduladores), puedan ser responsables de descenso del FVW en sangre.

La primera clonación del FVW se hizo en 1985 por cuatro grupos investigadores diferentes. Sin embargo, la primera descripción del gen completo de esta proteína se realizaría por Sadler y su grupo en 1989, constatándose que se trataba del gen más complejo que codifica una proteína de la hemostasia. Desde entonces el crecimiento de la información molecular del VWF y de sus anomalías congénitas ha sido exponencial.

Las primeras mutaciones causantes de esta enfermedad fueron descritas en varias formas variantes o formas cualitativas, así como en el tipo 3. El tipo 1 se mantuvo durante mucho tiempo como un grupo muy poco conocido a nivel molecular. Por ello surgieron diversas iniciativas para descifrar los secretos celosamente guardados en el seno de este misterioso grupo. A través de ellas se han realizado diversas contribuciones, destacando la valiosa colaboración de un proyecto europeo (MCMDM-1VWD).

Hoy día se conocen las mutaciones en todos los tipos y subtipos de EVW. En la EVW, las mutaciones más frecuentes son las puntuales (72%), seguidas por las que producen un codón de parada (12%); a continuación, se sitúan las pequeñas deleciones (7%), grandes deleciones (3%), inserciones (3%) y de tipo splice (3%). Su prevalencia varía según el país y el área geográfica.

— Francisco Javier Batlle Fonrodona

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El dímero D

El Dímero-D es un producto de degradación de la fibrina, por el efecto fibrinolítico de la plasmina. Hoy ampliamente usado en clínica para descartar trombosis debido a su alto valor predictivo negativo que puede alcanzar el 98%.

Se empezó a utilizar como complemento diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada (CID), aunque no como Dímero-D, sino englobado dentro de una prueba que se conocía como «productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina».

Empezó a usarse en los años 70 del siglo XX, para medir la respuesta fibrinolítica, que se producía en determinadas situaciones clínicas como las hemorragias postparto o los sangrados masivos, asociados a la activación de la fibrinólisis. Esta proteína dimérica, ha sido motivo de muchas investigaciones que han pretendido relacionarla con la trombosis y darle además un gran valor pronóstico en patologías complejas de la hemostasia. De hecho, ya en 1972 Mannucci promovió una fundación para el conocimiento y la utilidad clínica del Dímero-D en la valoración de la actividad trombótica y fibrinolítica del sistema hemostático.

Hoy en día es una prueba muy implantada en los laboratorios de hemostasia, fundamentalmente como técnica de nefelometría, usando un anticuerpo específico y se realiza sobre todo en las áreas de urgencias hospitalarias en pacientes con clínica sospechosa de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Su uso en la clínica radica en su gran valor predictivo negativo, de forma que se estima que, en un paciente con sospecha clínica de tromboembolismo en el área de urgencia, si tiene un valor de Dímero-D inferior a 500 n/ml, la probabilidad de tener un cuadro de trombosis es inferior al 2%; sin embargo, un nivel de Dímero-D superior a 500 ng/ml, su valor predictivo positivo es alrededor del 40-50%. También se le ha relacionado con el riesgo de recidiva trombótica en pacientes a los que se les ha retirado la anticoagulación, si bien no hay datos lo suficientemente robustos, ya que los datos clínicos y los factores de riesgo cardiovascular también tiene un gran valor y deben ser considerados conjuntamente, con el Dímero-D y otras pruebas del laboratorio de hemostasia.

— Pascual Marco Vera

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La instauración de la profilaxis en Hemofilia

La profilaxis se define como la administración regular de productos terapéuticos, ya sean concentrados de factor deficitario o tratamientos no sustitutivos, con el objetivo de mantener la hemostasia, prevenir el sangrado, especialmente a nivel articular, y permitir que el paciente con hemofilia lleve una vida sana, activa y con una calidad de vida similar a la de la población sin hemofilia.

Las primeras referencias que demuestran los beneficios del tratamiento profiláctico aparecen en 1992, tras la publicación realizada Nilsson et al, del grupo de Suecia. En dicho trabajo se mostró que aquellos pacientes que tenían niveles superiores a un 1% tenían un fenotipo hemorrágico más leve y raramente desarrollaban artropatía, y con la idea de transformar esos pacientes de hemofilia grave a moderada comenzaron a administrar el factor deficitario varios días a la semana para alcanzar ese ansiado 1%.

Posteriormente en el año 2007 la Dra. Manco Johnson publica los resultados del primer estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico que demostró la superioridad de la profilaxis sobre el tratamiento a demanda para reducir el número de sangrados en pacientes con hemofilia grave. Desde ese momento la profilaxis es el *gold standard* del tratamiento del paciente con hemofilia con fenotipo hemorrágico grave.

La instauración de protocolos profilácticos ha sido uno de los principales hitos en el tratamiento de estos pacientes.

Su implantación ha conseguido que el paciente con hemofilia tenga una esperanza de vida cercana a la de la población general. Además, ha conseguido que estos pacientes tengan menos deterioro articular, facilitando su integración escolar y laboral.

— M.^a Teresa Álvarez Román

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Las heparinas de bajo peso molecular

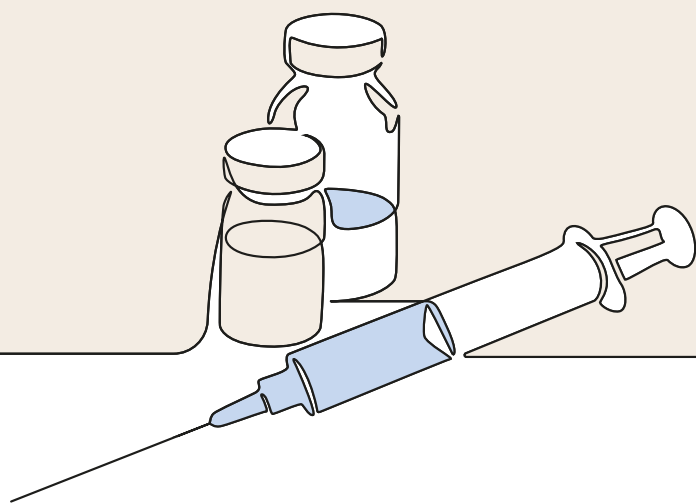
El descubrimiento de la capacidad anticoagulante de la heparina en 1916 marcó un hito por la capacidad de disponer de un tratamiento altamente eficaz para las trombosis. La heparina natural se compone de una mezcla de polisacáridos de distintos pesos moleculares, y su aplicación intravenosa o subcutánea (con inyecciones varias veces al día) y la relativa falta de predictibilidad de su efecto condicionaron una extensa investigación modificando la molécula para obtener cadenas más cortas y homogéneas que retuvieran su efecto anticoagulante.

Las heparinas de bajo peso molecular se diferencian de la heparina no fraccionada original en muchos aspectos, pero los más relevantes son su alta biodisponibilidad por vía subcutánea, una o dos veces al día, la falta de necesidad de ajuste por resultados analíticos (como el TTPA) un riesgo de complicaciones hemorrágicas menor, un efecto más predecible y un menor riesgo de desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina. Aunque no precisa monitorización, se puede realizar midiendo la actividad anti-Xa, especialmente en poblaciones especiales, como niños, obesos, embarazadas o en la insuficiencia renal. Gracias a estos factores, y su amplia distribución, se han convertido en el estándar *de facto* para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y arterial. Las principales limitaciones vienen derivadas de su metabolización renal y por tanto su contraindicación en pacientes con enfermedad renal avanzada, y la menor predictibilidad de la reversión con sulfato de protamina.

Otro aspecto muy relevante, es que son prácticamente el único anticoagulante considerado seguro durante la gestación, tanto para la madre, como para el feto.

Los métodos fisicoquímicos para obtener sales de heparina con pesos moleculares inferiores a 8.000 Da en al menos el 60% del producto son muy diferentes, y las diferentes heparinas de bajo peso molecular presentan también relevantes diferencias en su efecto inhibitorio de sus dianas terapéuticas: en factor Xa y la trombina. Por este motivo son consideradas no equivalentes por las distintas agencias sanitarias internacionales.

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El descubrimiento de la trombopoyetina

El descubrimiento de la trombopoyetina (TPO) en 1958 por Thorell y colaboradores revolucionó el campo de la hematología, dado que esta hormona estimula la proliferación de megacariocitos en la médula ósea y la liberación de plaquetas. Sin embargo, 1994 marcó un antes y un después en el estudio de la trombopoyesis. En ese año, se logró clonar y caracterizar por primera vez la TPO. Este hito científico abrió la puerta al desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades relacionadas con un bajo recuento de plaquetas, como la trombocitopenia. Los primeros agentes terapéuticos desarrollados fueron formas recombinantes de la TPO humana (rHuTPO) basada en la molécula completa y la forma pegilada (PEG-rHUMGDF), una versión de la TPO con los primeros 163 aminoácidos unidos a polietilenglicol. Los ensayos clínicos en pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) y voluntarios sanos mostraron un aumento significativo en el número de plaquetas. Sin embargo, su desarrollo se vio truncado debido a un efecto adverso, la generación de anticuerpos en un 8% de los pacientes que provocaba trombocitopenia.

Seguidamente, se desarrollaron dos nuevos tipos de fármacos, los agonistas del receptor de TPO que no compartían homología con la TPO endógena. Estos son romiplostim (N-Plate®), un análogo peptídico de la trombopoyetina que se administra por vía subcutánea una vez a la semana y eltrombopag (Revolade®) un pequeño agonista del receptor de TPO que se administra por vía oral una vez al día. Estos nuevos agentes han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento de la trombocitopenia, ofreciendo una alternativa a los pacientes adultos con PTI y, sobre todo, reduciendo la morbilidad que conllevaban los tratamientos con formas recombinantes de la TPO humana.

— Pilar Medina Badenes

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Las mutaciones asociadas a trombofilia: Factor V Leiden y Mutación F2 G20210A

En 1993, Björn Dalhback (Suecia) descubrió un nuevo mecanismo por el que el plasma de un paciente con diferentes episodios trombóticos no respondía a la adición de proteína C activada (APC) en un ensayo de coagulación. Consiguió identificar el mismo fenotipo en varios familiares con historia de trombosis. Descartó que no se debía a un déficit de proteína S, a la presencia de un anticuerpo contra la APC o de un inhibidor de acción rápida, o a mutaciones ligadas al gen del factor VIII o al factor von Willebrand. Por lo que predijo que debería existir la deficiencia hereditaria de un cofactor de la APC, hasta el momento desconocido, causante de trombofilia familiar. Su grupo se dedicó a investigar cuál podría ser el mecanismo causante de esta resistencia a la proteína C activada, y en junio de 1994 Dalhback consigue publicar en Lancet que la mutación Arg506Gln en el gen del factor V, localizada en el sitio de corte de la APC, es la causante de la resistencia a la APC. Sin embargo, el grupo de Rogier Bertina en Leiden (Holanda) había conseguido publicar la mutación causal (G1691A, Arg506Gln) un mes antes en Nature y acuñarla como FV Leiden. Además, estableció la frecuencia de la mutación en la población holandesa y la magnitud del aumento del riesgo trombótico que provocaba. Así, a pesar de que el grupo de Dählback describió por primera vez la existencia de la resistencia a la APC como nuevo mecanismo de trombofilia hereditaria, la mutación causante estará siempre vinculada a la ciudad holandesa.

El grupo de Bertina se centró en la identificación de nuevos factores genéticos de riesgo trombótico y en 1996 publicó en Blood la existencia del nuevo polimorfismo G20210A en la región 3' no traducida del gen que codifica para la protrombina, y que da lugar a un aumento en los niveles de protrombina en plasma y del riesgo trombótico. Esta mutación, representa el segundo factor de riesgo genético más frecuente de trombosis, por detrás del FV Leiden. El descubrimiento de estas dos mutaciones ha permitido una mejor comprensión de la trombofilia hereditaria. Desde su descubrimiento y gracias al desarrollo de pruebas genéticas específicas cada vez más sofisticadas, permite identificar la causa de los eventos trombóticos en algunos pacientes, así como identificar a los familiares que son portadores de la mutación causal y a quienes se les pueden sugerir hábitos de vida y fármacos a evitar.

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La relación entre la trombofilia y el embarazo

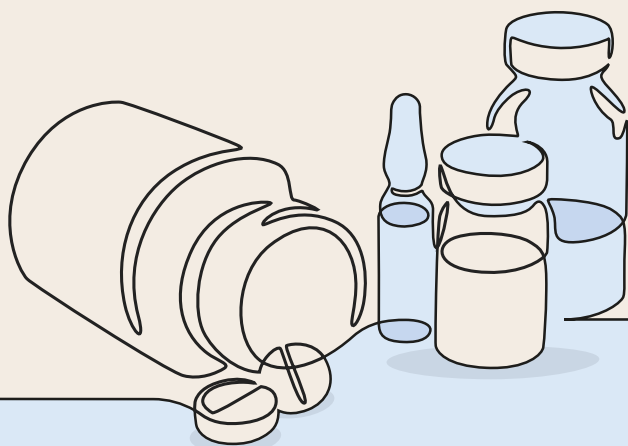
En 1995, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) definieron la trombofilia como una tendencia anormal a la trombosis, entendiendo por trombosis a un trastorno de la hemostasia con formación de coágulos a partir de sus constituyentes. Sin embargo, la presencia de esta tendencia no implica necesariamente la aparición de un evento trombótico.

La gestación causa fisiológicamente un estado de hipercoagulabilidad, aumentando por sí misma unas 5 a 10 veces el riesgo de trombosis, lo que hace plausible que su asociación con una trombofilia pueda llevar al desarrollo de trombosis. El riesgo de trombosis aumenta casi 100 veces en el embarazo en las mujeres con un episodio previo de enfermedad tromboembólica (ETV), y casi la mitad de las pacientes que presentan ETV durante el embarazo tienen una trombofilia subyacente. La existencia de trombofilia (hereditaria o adquirida) durante la gestación obliga a los profesionales a realizar una valoración dinámica de la paciente desde la etapa Preconcepcional, durante la gestación y postparto para proporcionar a la paciente una profilaxis adecuada minimizando el riesgo de evento trombótico.

El fármaco de elección en la gestante es la heparina de bajo peso molecular (HBPM) ya que es eficaz y segura para la madre y para el feto. Existen diferentes guías de práctica clínica (GPC) que nos proporcionan recomendaciones para la profilaxis TEV en función del tipo de trombofilia (hereditaria o adquirida), la existencia o no de evento trombótico previo, los antecedentes familiares y la presencia o no de comorbilidades de la paciente con un objetivo único que es el bienestar materno fetal.

— Olga Gavín Sebastián

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El descubrimiento de concentrados de vida media extendida

El primer concentrado de vida media extendida (EHL, del inglés, *Extended Half Life*) que se aprobó por las Agencias Regulatorias concretamente por la FDA fue el rIXFc, eftrenonacog alfa, Alprolix® en el año 2014.

Una vez conseguidos concentrados eficaces y seguros para el tratamiento de los pacientes con hemofilia se empezaron a desarrollar nuevas moléculas cuyo objetivo era solventar las necesidades no cubiertas con los concentrados que estaban disponibles, fundamentalmente su corta vida media. Esto suponía una importante barrera para el cumplimiento del tratamiento profiláctico, pues obligaba a múltiples infusiones intravenosas, entre 156 y 209 al año, en el caso de pacientes con hemofilia A.

Otro inconveniente de los concentrados de vida media estándar era que hasta un 30% de los pacientes con hemofilia A grave y un 9% en los que tienen hemofilia B desarrollaban inhibidor, lo cual complicaba el manejo, aumentaba la morbimortalidad, empeoraba la calidad de vida e incrementaba el coste del tratamiento. Por este motivo, se intentó que los nuevos EHL, además de tener una semivida más larga, fueran menos inmunógenos, cosa que hasta la fecha no se ha conseguido.

Pero sí estos concentrados con una farmacocinética mejorada con una mayor área bajo la curva y niveles valle más altos han conseguido con menos administraciones a la semana reducir el número de episodios hemorrágicos y mejorar la calidad de vida.

Aun así, debemos tener en cuenta que hay diferencias muy importantes entre los concentrados de vida media extendida de FVIII y FIX. Los pacientes con hemofilia B tratados con EHL de FIX se administran el tratamiento incluso cada dos semanas o 21 días, y los de hemofilia A dos veces a la semana, siendo muy pocos los que pueden administrarse cada 5 o 7 días. Posiblemente en los próximos meses con la comercialización del efanenostocog alfa los pacientes con hemofilia A podrán tener los mismos beneficios que tienen ahora los pacientes con hemofilia B.

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA

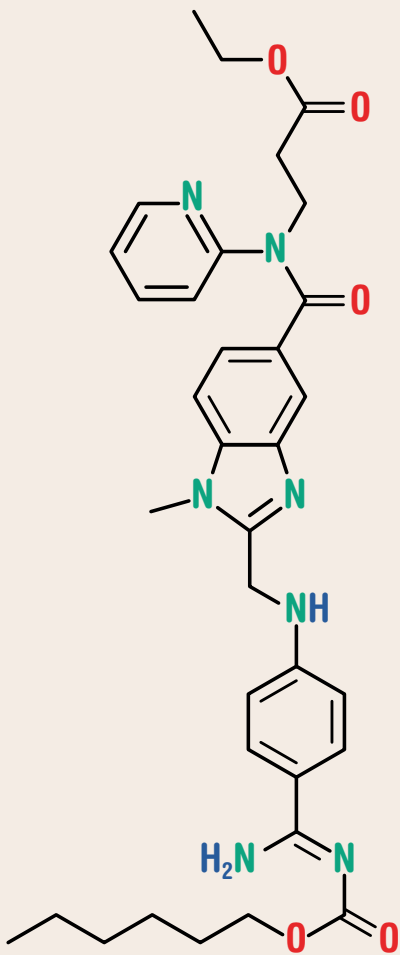


La proteína C activada

La proteína C es un anticoagulante natural que se activa sobre la superficie de la célula endotelial por acción de la trombina unida a su receptor, la trombo-modulina. Cuando la proteína C se une al receptor endotelial de la proteína C (EPCR), esta activación se potencia unas 20 veces. Seguidamente, la proteína C activada (APC) se disocia del EPCR y se une a su cofactor, la proteína S, y es capaz de inactivar a los factores Va y VIIIa en las superficies donde están teniendo lugar las reacciones procoagulantes e inhibir así la generación de trombina. Así, en 2001, la FDA aprobó el uso de la APC recombinante humana (drotrecogin alfa activated, Xigris®; Elli Lilly) para el tratamiento de la sepsis grave. El ensayo clínico PROWESS mostró una reducción de la mortalidad en estos pacientes a los 28 días, sin embargo, fue retirada del mercado al aumentar los sangrados.

Posteriormente, se describió que, si la APC permanece unida al EPCR, es capaz de activar al receptor PAR-1 y desencadenar actividades antiinflamatorias, antiapoptóticas y de protección de la barrera endotelial, todas ellas citoprotectoras. Este descubrimiento promovió que varios grupos de investigación, fundamentalmente el de John Griffin y Laurent Mosnier, se centraran en el diseño de moléculas de APC recombinantes con función citoprotectora pero con la actividad anticoagulante reducida o incluso inhibida, para el tratamiento de patologías con componente inflamatorio. Actualmente, hay 12 ensayos clínicos registrados con moléculas de APC recombinantes. Quizás la molécula más prometedora es la 3K3A-APC, que ha mostrado eficacia en el tratamiento del ictus isquémico y está en ensayos clínicos para otras patologías.

— Pilar Medina Badenes



Estructura molecular de dabigatrán

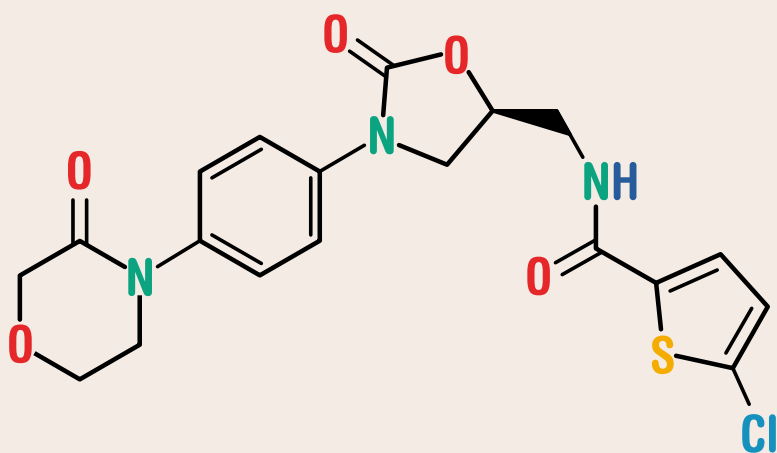
La aprobación del primer inhibidor de trombina oral: dabigatrán

Dabigatrán fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en la cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, y poco después para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular con resultados en vida real discretamente superiores a los antagonistas de la vitamina K en ciertos subgrupos de pacientes.

La búsqueda de fármacos orales capaces de inhibir dianas terapéuticas específicas (en este caso, la trombina) rompía el paradigma del efecto inhibitorio múltiple de los antivitaminas K, y vino precedido de un fracaso inesperado debido a problemas de seguridad hepática con el ximelagatrán, el primer fármaco de esta clase, que fue retirado en 2006 estando ya aprobado en diversos países.

Los inhibidores orales de la trombina han conseguido soslayar algunos de los múltiples problemas asociados con el uso de antagonistas de la vitamina K, como es la interacción con alimentos y muchos fármacos, la gran variabilidad de resultados, y los problemas relacionados con su estrecho intervalo terapéutico y la necesidad imperiosa de monitorización mediante INR. Además, conceptualmente son totalmente diferentes, ya que dabigatrán es un antagonista de la trombina con efecto rápido, mientras que los antagonistas de la vitamina K son inhibidores de la síntesis de numerosas proteínas con una elevada latencia de inicio y de desaparición del efecto. Sus principales limitaciones son su dependencia de una función renal relativamente conservada, y un perfil de toxicidad que muestra la dispepsia como principal efecto adverso.

Dabigatrán exhibe el mérito de haber sido el primer anticoagulante oral de efecto directo disponible comercialmente, y durante un corto tiempo no dispuso de otras alternativas, como son los anticoagulantes orales directos inhibidores del factor Xa. Sin embargo, sigue siendo el único que dispone de un antídoto de muy alta eficacia y sin efectos adversos, como es idarucizumab. Desde 2023 dispone ya de productos genéricos.



Estructura molecular de rivaroxabán

La aprobación del primer inhibidor de FXa oral: rivaroxabán

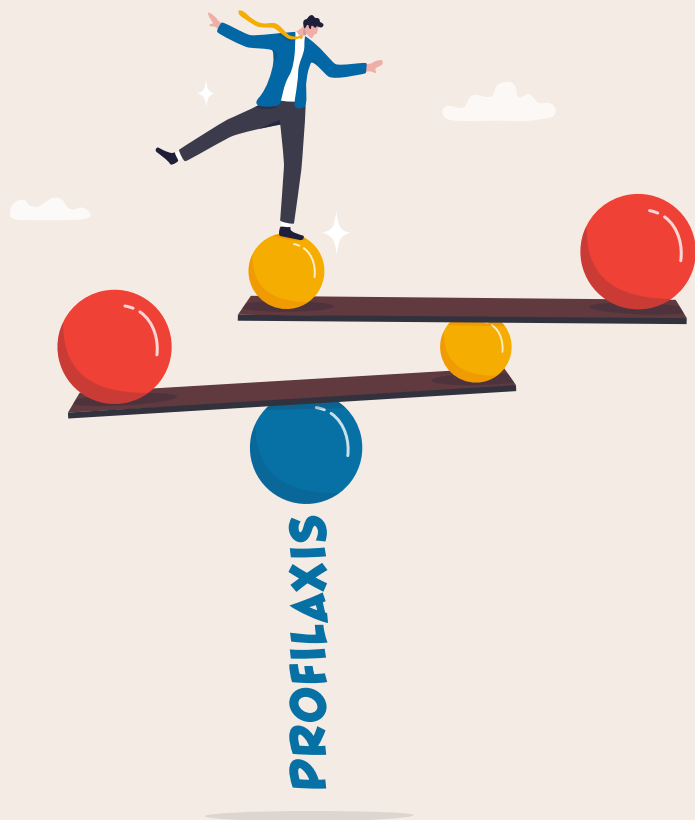
En la búsqueda de alternativas a los antagonistas de la vitamina K, la línea más productiva ha sido la del desarrollo de los inhibidores directos del factor Xa. Los primeros en aprobarse fueron rivaroxabán y apixabán, que en 2011-2012 aparecieron en el mercado en las mismas indicaciones que dabigatrán: prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en la cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, y poco después para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular. En poco tiempo se ha sucedido la aprobación de edoxabán en el mercado español y betrixabán en otros países, además de una larga lista de otras moléculas que no han llegado a superar la fase de ensayo clínico (darexabán, otamixabán, letaxabán, o eribaxabán).

La elección del factor Xa no fue casual, ya que cada molécula de FXa puede generar aproximadamente 1.000 moléculas de trombina mediante la activación de la protrombina a través del complejo protrombinasa del que FXa forma parte, en el conocido «burst» de la generación de trombina. Las evidencias clínicas fueron sugeridas mediante la observación del efecto anticoagulante de la antistasina presente en las sanguijuelas, o los péptidos anticoagulantes presentes en organismos hematófagos como las garrapatas.

El papel que han jugado los inhibidores orales directos del FXa es enorme, y respecto a los inhibidores orales directos de la trombina presentan un perfil de riesgo discretamente mejor, además de una menor limitación en grados no avanzados de enfermedad renal. En todos ellos se suceden las experiencias clínicas que muestran su utilidad en otros entornos, como el cáncer o la enfermedad hepática.

— José Mateo Arranz

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Las primeras experiencias en profilaxis de EVW

A diferencia de la hemofilia, la evidencia científica sobre la profilaxis secundaria prolongada en la EVW es limitada. Se contempla en los pacientes con hemorragias frecuentes e importantes (hemartrosis, menorragias, gastrointestinales y epistaxis en niños) a pesar del empleo de las medidas terapéuticas convencionales.

Diversos estudios en EVW comparando la no profilaxis frente a profilaxis a largo plazo sugieren que esta última reduce el riesgo de hemorragias espontáneas, epistaxis y hospitalizaciones. En uno de ellos se registraron algunos efectos adversos, tales como anemia y linfadenopatía, perforación intestinal en un paciente, e hipertensión arterial grave en otro, pero no relacionados con la medicación del estudio.

En general se cree que la profilaxis a largo plazo con concentrados de FVW puede ser claramente beneficiosa en una población de pacientes seleccionados, y probablemente habrá que investigar el valor de una profilaxis personalizada dirigida a lograr la meta de cero episodios hemorrágicos.

Los resultados de algún estudio han podido vislumbrar que el empleo de concentrados de FVW con un bajo contenido de FVIII puede ser coste/efectivo en pacientes con EVW grave. Así, aunque si bien el coste del fármaco *per se* es mayor, conlleva un menor consumo de recursos hospitalarios y un menor absentismo laboral, y en consecuencia una mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Se precisan estudios en un mayor número de pacientes para asegurar la certeza de estos resultados.

— Francisco Javier Batlle Fonrodona

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Un nuevo concepto en Hemostasia: Inmunotrombosis

Entre los múltiples avances que se han producido en hemostasia y trombosis en las últimas décadas quisiera centrarme en el papel de la inmuohemostasia e inmunotrombosis, como una nueva manera de entender el mecanismo hemostático en respuesta a la agresión, no solo para prevenir la hemorragia, sino también como elemento a considerar en la patogenia de la trombosis, que hoy no puede entenderse sin la relación bidireccional entre el mecanismo hemostático y el sistema inmune.

En la década de los 60 se entendía la coagulación como un modelo de cascada enzimática, siendo reemplazado en la década de los 80 por el modelo celular que integraba la coordinación de elementos enzimáticos y celulares particularmente las plaquetas en la formación del coágulo, permitiendo explicar con más precisión los eventos que ocurren *in vivo* y que favoreció en el nuevo milenio el desarrollo de fármacos antitrombóticos que han reemplazado a los tradicionales inhibidores de la vitamina K, pero también el de otros fármacos como emicizumab para el tratamiento de determinadas coagulopatías.

La pandemia provocada por el COVID-19 supuso un nuevo enfoque para entender el papel de la inmunotrombosis (término acuñado por Engelmann y Massberg en 2013) o tromboinflamación y hoy sabemos que la activación inmune innata, como parte de una respuesta a la agresión y ante diversos estímulos, como ADN, histonas o NETS, no puede separarse del mecanismo hemostático encargado de la formación del coágulo, existiendo un diálogo permanente entre el mecanismo hemostático y el sistema inmune, lo que ofrece nuevas posibilidades terapéuticas para tratar la trombosis, más allá de inhibir selectivamente el mecanismo de coagulación. Pero también permite explicar otras patologías, como los síndromes trombóticos mediados por anticuerpos o la aparición de trombosis en el contexto de la vacunación contra el COVID-19.

Por tanto, asistimos a un cambio conceptual de la hemostasia, desde la cascada de la coagulación o el modelo celular al conocimiento de la fisiología de la inmuohemostasia y la patología de la inmunotrombosis, que implica una relación bidireccional entre inflamación y coagulación.



El modelo celular de coagulación

En la década de 1960, dos grupos propusieron un modelo de coagulación que contemplaba una «cascada» enzimática compuesta por una serie de etapas secuenciales, en las que la activación de un factor de coagulación activa al siguiente, para favorecer la generación del enzima activo trombina, que convierte una proteína soluble del plasma, el fibrinógeno, en una proteína insoluble, la fibrina, componente estructural del coágulo. Este modelo clásico no permite explicar los procesos fisiopatológicos que ocurren cuando se produce una lesión vascular. Dicho modelo ha sido sustituido por un modelo celular, más acorde con los mecanismos que tienen lugar in vivo.

En 2001, M. Hoffman M y D. Monroe, proponen un modelo en el cual la coagulación está regulada por las propiedades de las superficies celulares. Dicho modelo contempla el papel crucial de las plaquetas y de otros elementos celulares que, de forma coordinada, favorecen la generación de trombina a nivel de la superficie lesionada y la formación de suficientes cantidades del enzima para estabilizar el coágulo y detener la hemorragia. El aspecto más importante del modelo es considerar a las células como elementos esenciales en el proceso de formación del coágulo y demostrar que las superficies celulares poseen características especiales capaces de dirigir el proceso hemostático.

La nueva teoría rompe así con el paradigma del modelo tradicional y hace énfasis en que la coagulación ocurre en tres fases: fase de iniciación que ocurre en células portadoras de factor tisular; fase de amplificación que conlleva la producción de pequeñas cantidades de trombina y finalmente la fase propagación, que resulta en la generación de grandes cantidades de trombina, permitiendo así la formación de un coágulo estable de fibrina.

— José Antonio Páramo Fernández

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



El primer recombinante de FVW

En la actualidad existe un único producto de FVW recombinante (vonicog alfa, Vonvendi® o Veivondi®, Takeda), no registrado por el momento en España. Este producto se aprobó en USA para el tratamiento a demanda y control de los episodios hemorrágicos, así como en el manejo de la hemorragia perioperatoria, y en Europa se ha autorizado para el tratamiento de la hemorragia y en el sangrado quirúrgico y su prevención.

El FVW recombinante se produce genéticamente en células CHO alteradas expresando ambos genes *FVW* y *F8* y no contiene FVIII. Dado que su síntesis se produce en ausencia de ADAMTS13, el factor recombinante contiene intactos los multímeros de mayor peso molecular incluso con elementos supranormales, lo que resulta en una actividad específica mayor que la de los productos derivados del plasma. Estudios clínicos en fase 1 y 3 han demostrado una vida media del FVWr comparable a la del FVW derivado del plasma, y su empleo en hemorragias de pacientes graves tipo 1, 2 y 3 ha demostrado ser eficaz. En eventos agudos o urgentes puede requerirse inicialmente la coadministración de FVIII, si bien este factor se normaliza por la liberación de FVIII endógeno a partir de las seis horas de la administración del FVWr. Estos estudios parecen confirmar la seguridad de este tratamiento, ya que no se han detectado complicaciones trombóticas, ni reacciones alérgicas, o desarrollo de inhibidores frente al FVW. En la actualidad se está evaluando la eficacia y seguridad en cirugía y profilaxis a largo plazo en pacientes con hemorragias recurrentes. Este producto reduce el riesgo de transmisión de infecciones por patógenos, y presenta la ventaja de la independencia de la disponibilidad de donantes de sangre.

— Francisco Javier Batlle Fonrodona

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Emicizumab: primera terapia no sustitutiva y subcutánea en hemofilia

El desarrollo y utilización de emicizumab ha constituido un cambio de paradigma en el abordaje de la enfermedad. Ha sido el primer tratamiento no sustitutivo para paciente con hemofilia, el primer anticuerpo monoclonal, con una vía diferente de administración, la subcutánea y eficaz para pacientes con y sin inhibidor. Su desarrollo se llevó a cabo en la Universidad de Nara en Japón, por el laboratorio Chugai. Este grupo de investigadores basándose en las propiedades de los anticuerpos aprobados para uso clínico en otras patologías, los cuales presentan una semivida plasmática entre 2 y 3 semanas, una baja inmunogenicidad y una alta disponibilidad cuando se administran por vía subcutánea, trató de desarrollar un anticuerpo que corrigiese el trastorno hemostático y solventase todas las dificultades existentes con los tratamientos previos.

Con este objetivo se inició el desarrollo de emicizumab, un anticuerpo recombinante humanizado biespecífico que reconoce el FIXa con un brazo y el FX con el otro, de tal manera que es capaz de mimetizar la acción del FVIII, transformando el FX en FXa y, en último término, generar trombina.

El primer paso para su caracterización fue infundir FIXa o FX humano a animales de diferentes especies. De esta manera, se obtuvieron aproximadamente 200 anticuerpos monoclonales dirigidos contra dichos factores. Posteriormente, se utilizaron los genes codificantes de estos anticuerpos para obtener un anticuerpo biespecífico capaz de reconocer dos antígenos diferentes el FIXa y el FX. Se probaron cerca de 40.000 anticuerpos biespecíficos que comprendían diferentes combinaciones en cada brazo de anti-FIXa y anti-FX. De todos los anticuerpos obtenidos, sólo un 0.3% se unían al epítipo adecuado tanto de FIXa como de FX con la suficiente afinidad como para promover la interacción entre ambos. En el año 2012 se publicaron en la revista Nature, los resultados de los primeros experimentos. Tras años de investigación en el año 2017 en el congreso de ISTH de Berlín el Dr. Oldenburg presentaba los resultados del ensayo clínico HAVEN-1 que evaluaba la eficacia y seguridad del emicizumab en pacientes adolescentes y adultos con inhibidor. El dato más relevante es que un 66.7% de los pacientes en profilaxis con emicizumab no tuvieron ningún sangrado durante el tiempo que duró el ensayo un resultado espectacular en los pacientes con hemofilia e inhibidor.

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Los fenómenos trombóticos en pacientes con COVID-19 y la trombosis asociada a vacuna (VITT)

La pandemia de COVID-19 ha desvelado una compleja relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la hemostasia. Desde el inicio se identificó que los pacientes con COVID-19 presentan un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar, un fenómeno que se intensifica en presencia de otros factores de riesgo.

Las vacunas contra la COVID-19, especialmente las que utilizan un vector adenoviral, han sido objeto de debate por su asociación con una nueva entidad clínico-patológica: la trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna (VITT). A semejanza con lo que ocurre en la trombocitopenia inducida por heparina, en este síndrome poco común se produce una trombocitopenia mediada por anticuerpos antiPF4 junto a la aparición de trombosis en localizaciones atípicas. Aunque la incidencia de VITT es extremadamente baja, su gravedad provocó una gran alarma social con importante repercusión mediática.

En definitiva, la trombosis ha representado uno de los principales problemas durante la pandemia y ha puesto a los hematólogos en el ojo del huracán. El respaldo de la SETH, que ha coordinado acciones de investigación, docencia y desarrollo de guías clínicas, ha permitido dar respuesta al desafío mayúsculo que ha representado la irrupción del COVID19 a nivel mundial.

— Meritxell Nomdedeu Fàbrega

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



Los inhibidores de FXI como nueva aproximación anticoagulante

Los inhibidores del factor XI y factor XI activado (FXI y FXIa) son una nueva generación de anticoagulantes con un enorme potencial. Su aparición ha cambiado un paradigma de la hemostasia: mientras que hasta la actualidad se había concebido la hemostasia y la trombosis como dos procesos intrínsecamente ligados, existe evidencia que sugiere que el FXI juega un rol relativamente menor en la hemostasia mientras que es un actor clave en la trombosis, por lo que estos fármacos serían capaces de desacoplar ambos procesos.

Algunos estudios ya han demostrado la eficacia de los inhibidores de FXI y FXIa en la prevención de la tromboembolia venosa en pacientes de alto riesgo, como son aquellos sometidos a artroplastia total de rodilla. Sin embargo, dos ensayos recientes sobre la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular han tenido resultados dispares: mientras que abelacimab frente a rivaroxabán mostró eficacia con una reducción marcada de sangrado, asundexian frente a apixabán fue interrumpido debido a un exceso de eventos trombóticos en la rama experimental.

El potencial de los inhibidores del FXI para prevenir la trombosis con un menor riesgo de sangrado los convierte en una opción muy prometedora que merece ser explorada en profundidad.

— Meritxell Nomdedeu Fàbrega

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La terapia génica en hemofilia A

Con la clonación de los genes del FIX y del FVIII en la década de 1980 se abrieron nuevas e innovadoras opciones de tratamiento. Por un lado, se comenzaron a desarrollar los concentrados de factor recombinante; y por otro, se desarrollaron los primeros ensayos de terapia génica en modelos animales.

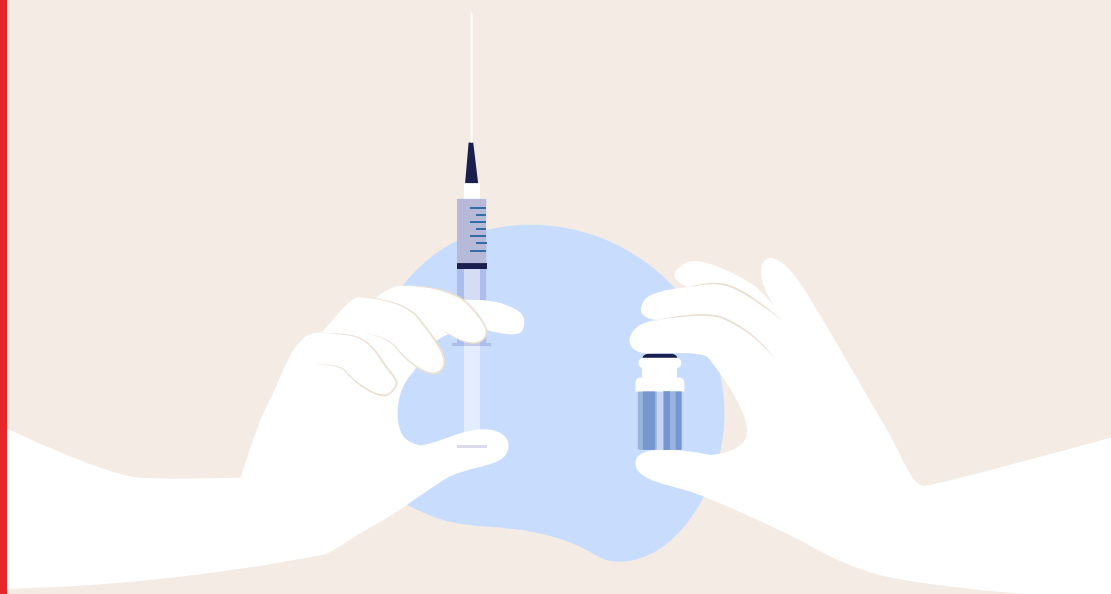
La hemofilia es una enfermedad idónea para plantear esquemas de terapia génica, ya que afecta a un solo gen y los niveles plasmáticos de la proteína deficitaria necesarios para que el paciente no tenga sangrado no tienen que ser muy elevados. Niveles superiores a un 2% convertirían el fenotipo hemorrágico de grave a moderado, evitando en un gran número de pacientes los episodios hemorrágicos espontáneos. Por lo tanto, con la terapia génica con una sola infusión se logran niveles plasmáticos mantenidos de forma prolongada, evitando las fluctuaciones típicas de los regímenes actuales de profilaxis. Esto es suficiente para que no se produzcan sangrados espontáneos y los pacientes puedan abandonar las múltiples infusiones intravenosas necesarias actualmente para realizar una profilaxis eficaz. Todo lo anterior se traduce en una mejora importante en la calidad de vida del paciente.

La introducción del material genético se hace a través de un vehículo o transportador llamado vector. Los vectores más utilizados son los diseñados a partir de virus adeno-asociados, siendo los elegidos por la mayoría de los ensayos clínicos.

Fue por fin el 24 de agosto de 2022, cuando la Agencia Europea del Medicamento aprobaba el gen Roctavian®, valoctocogene roxaparvovec, del laboratorio BioMarin® para el tratamiento de la hemofilia A grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidor contra el FVIII y sin anticuerpos detectables contra AAV5, en base a los resultados del estudio fase 3. En dicho estudio, se demostró en 112 participantes que el uso de concentrado de FVIII y los sangrados tratados a las cuatro semanas de la infusión habían disminuido tras la infusión en un 98,6 % y un 83,8 %, respectivamente.

La terapia génica ofrece la posibilidad de transformar la vida de los pacientes con hemofilia, alcanzando con una sola infusión una cura funcional de la enfermedad y posiblemente la curación total con técnicas de edición génica.

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La aprobación de la primera terapia rebalanceadora para el paciente con hemofilia B e inhibidor

La población de pacientes con hemofilia B e inhibidor sigue siendo particularmente vulnerable debido a las dificultades para llevar a cabo una profilaxis adecuada. En la búsqueda de estrategias terapéuticas innovadoras, se han desarrollado las denominadas terapias rebalanceadoras, representando un avance significativo en la década de los 2000. Un hito destacado en este campo ha sido la aprobación de Concizumab en Canadá y Japón como tratamiento profiláctico para pacientes con hemofilia B e inhibidor.

Concizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, se une con alta afinidad al dominio 2 de la proteasa de tipo Kunitz del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), un importante regulador de la coagulación. Actualmente, se investiga como tratamiento profiláctico subcutáneo para pacientes con hemofilia A o B, con o sin inhibidores, con el objetivo de promover la coagulación al neutralizar la función inhibitoria del TFPI. La neutralización del efecto inhibitorio del TFPI sobre la coagulación aumenta la generación de trombina, mejorando la coagulación en pacientes con hemofilia B e inhibidor.

El ensayo clínico de fase III, EXPLORER7, ha demostrado la eficacia de concizumab en la reducción de las tasas anuales de sangrado en pacientes con hemofilia B e inhibidor, apoyando su uso como tratamiento profiláctico diario. Se han implementado estrategias de mitigación de riesgos en los ensayos clínicos de concizumab, especialmente tras la aparición de eventos trombóticos no mortales, incluyendo directrices para su uso concomitante con agentes de *bypass*.

El uso de concizumab ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes con hemofilia B e inhibidor, probablemente debido a la disminución de episodios hemorrágicos. Además, se han realizado con éxito procedimientos quirúrgicos y diagnósticos en pacientes bajo profilaxis con concizumab.

— Víctor Jiménez Yuste

50 HITOS DE LA TROMBOSIS Y LA HEMOSTASIA



La aprobación de la primera terapia génica para el paciente con hemofilia B

La aprobación de etranacogene dezaparvovec (CSL Behring) en 2023 marca un hito en el tratamiento de la hemofilia B, introduciendo la primera terapia génica en este campo. Esta innovadora terapia promete una actividad prolongada del factor IX (FIX) y una notable reducción tanto en la frecuencia de episodios hemorrágicos como en la necesidad de tratamientos profilácticos. El procedimiento de esta terapia génica implica la inserción de una copia del gen del factor IX en las células del paciente usando un vector de virus adenoasociado (AAV5).

Una característica de etranacogene dezaparvovec es la modificación de dos nucleótidos en el gen, que resulta en un cambio aminoacídico único (R338L) en la proteína FIX. Esta alteración genera la variante FIX-Padua, la cual posee una actividad de 5 a 10 veces superior en comparación con la variante FIX WT (tipo salvaje).

El ensayo clínico de fase III, conocido como HOPE-B, ha corroborado la eficacia y seguridad de etranacogene dezaparvovec en 54 pacientes con Hemofilia B, caracterizados por tener niveles de FIX inferiores al 2%. Los resultados mostraron niveles sostenidos de FIX y una respuesta positiva incluso en pacientes con anticuerpos neutralizantes preexistentes contra el AAV5.

Etranacogene dezaparvovec es un claro ejemplo del avance en el campo de las terapias génicas, cuyo objetivo es tratar o curar trastornos genéticos mediante la corrección de los defectos genéticos subyacentes. Como en toda terapia génica, su desarrollo, ensayos clínicos y proceso de aprobación requieren una evaluación rigurosa en términos de seguridad, eficacia y efectos a largo plazo.

— Víctor Jiménez Yuste

Siglas y abreviaturas

ADP	Adenosín difosfato
APC	Proteína C activada
DDAVP	Acetato de desmopresina
EPCR	Receptor endotelial de la proteína C
EVW	Enfermedad de von Willebrand
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa
FIX	Factor de coagulación IX
FV	Factor de coagulación V
FVIII	Factor de coagulación VIII.
FVW	Factor de von Willebrand
GPIb	Glucoproteína Ib
GWAS	Genome-wide association study
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular
INR	Índice internacional normalizado
NET	Trampas extracelulares de neutrófilos
PTI	Trombocitopenia inmune primaria

SVWA	Síndrome de von Willebrand adquirido
TEP	Tromboembolia pulmonar
TFPI	Inhibidor de la vía del factor tisular
TPO	Trombopoyetina
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
TVP	Trombosis venosa profunda
VITT	Trombocitopenia inmune trombótica inducida por vacuna

Índice de autores

Álvarez Román, M.^a Teresa

Jefe de Sección de Hemostasia. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Batlle Fonrodona, Francisco Javier

Investigador Senior. INIBIC. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Bonanad Boix, Santiago

Jefe de la Unidad de Hemostasis y Trombosis del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

Corral de la Calle, Javier

Profesor Titular de Hematología Experimental. Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia.

Fernández Mosteirín, Nuria

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Gavín Sebastián, Olga

Sección Hemostasia y Trombosis, Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Jiménez Yuste, Víctor

Jefe de Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Marco Vera, Pascual

Profesor titular de Hematología de la Universidad Miguel Hernández, Elche. Ex Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario de Alicante.

Mateo Arranz, José

*Jefe Clínico de la Unidad de Hemostasia y Trombosis
del Hospital de Sant Pau de Barcelona.*

Medina Badenes, Pilar

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

Nomdedeu Fàbrega, Meritxell

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic de Barcelona.

Páramo Fernández, José Antonio

*Director de la Unidad de Hemostasia y Trombosis de la Clínica
Universidad de Navarra y del Laboratorio de Hematología. Pamplona.*

Reverter Calatayud, Joan Carles

*Jefe de Servicio de la Unidad de Hemoterapia y
Hemostasia. Hospital Clínic de Barcelona.*

Referencias bibliográficas

1. Abshire TC, Federici AB, Álvarez MT et al. (2013), Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia*, 19: 76-81. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02916.x
2. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2878-87. DOI: 10.1182/blood-2008-06-165845.
3. Beritina RM, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 1994, vol. 369, no 6475, p. 64-67. DOI: 10.1038/369064a0
4. Brownlee GG, Giangrande PL. Clotting factors VIII and IX. In Buckel P (ed.). *Recombinant Protein Drugs*. Birkhäuser. 2012; p.79
5. Connelly D. A history of aspirin. *Clinical Pharmacist*. 2014; 6(7).
6. Cotrina Pereira R. La heparina: el antitrombótico universal cumple un siglo salvando vidas humanas. *Rev Soc Peruana Med Interna*. 2016; 29(3): 86-88. PDF
7. D'Angelo A, Seveso MP, D'angelo SV, Gilardoni F, Macagni A, Manotti C, & Bonini P. Comparison of Two Automated Coagulometers and the Manual Tilt-Tube Method for the Determination of Prothrombin Time. *American Journal of Clinical Pathology*. 1989; 92(3), 321–328. DOI: 10.1093/ajcp/92.3.321
8. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993; vol. 90, no 3, p. 1004-1008. DOI: 10.1073/pnas.90.3.1004
9. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40:571-6. DOI: 10.1055/s-0034-1381232

10. Grand B. Historia del descubrimiento de los agentes antitrombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales. Una serendipia con perseverancia. *Hematología*. 2018; 22(1): 95-102. PDF
11. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thrombosis and haemostasis*, 2008; vol. 99, no 11, p. 807-818. DOI: 10.1160/TH08-01-0032
12. Hemker HC. A century of heparin: past, present and future. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 2329–38. DOI: 10.1111/jth.13555
13. Hirsh J. Oral anticoagulant therapy. Urgent need for standardization. *Circulation*. 1992; 86(4):1332-1335. DOI: 10.1161/01.CIR.86.4.1332
14. Jeffreys D. Aspirin the remarkable story of a wonder drug. Bloomsbury Publishing USA. 2008. ISBN 978-1-59691-816-0.
15. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thrombosis and Haemostasis*. 1983; 49 (3): 238–44. DOI: 10.1055/s-0038-1657371. PMID 6879511. S2CID 32051201
16. Lim GB. Warfarin: from rat poison to clinical use. *Nat Rev Cardiol*. 2017. nrcardio.2017.172
17. Lozano Sánchez FS, Areitio-Aurtena Bolumburu DA, Jay McLean, 100 años de heparina. *Angiología*. 2017; 69(5): 332-333. DOI: 10.1016/j.angio.2016.05.005
18. Mancuso DJ, Tuley EA, Westfield LA, Worrall NK, Shelton-Inloes BB, Sorace JM, Alevy YG, Sadler JE. Structure of the gene for human von Willebrand factor. *J Biol Chem*. 1989; 264:19514–19527. PMID: 2584182
19. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. DDAVP: A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand disease. *Lancet*, 1977; 1:869. DOI: 10.1016/S0140-6736(77)91197-7
20. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin, JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood*, 2007, vol. 109, no 8, p. 3161-3172. DOI: 10.1182/blood-2006-09-003004
21. Poller, L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004; vol. 2, no 6, p. 849-860. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00775.x
22. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 Nov 15;88(10):3698-703. PMID: 8916933. DOI: 10.1182/blood.V88.10.3698.bloodjournal88103698
23. Sikorska J, Uprichard J. Direct oral anticoagulants: a quick guide. *European Cardiology Review*, 2017, vol. 12, no 1, p. 40. DOI: 10.15420/ecr.2017:11:2

24. Van Geffen, Mark et al. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thrombosis Research*. 2012; Volume 129, Issue 6, 681 - 687 DOI: 10.1016/j.thromres.2011.12.006
25. Van Ryn J, et al. The discovery of dabigatran etexilate. *Frontiers in pharmacology*, 2013, vol. 4, p. 12. DOI: 10.3389/fphar.2013.00012
26. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology*. 2008; 141: 757–763. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x
27. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *New England Journal of Medicine*. 1997; vol. 337, no 10, p. 688-698. PDF
28. Yeh, Calvin H.; Fredenburgh, James C.; Weitz, Jeffrey I. Oral direct factor Xa inhibitors. *Circulation research*, 2012, vol. 111, no 8, p. 1069-1078. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.276741
29. Zöller B, Dahlbäck B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *The Lancet*. 1994; vol. 343, no 8912, p. 1536-1538. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92940-8



www.seth.es



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA



FETH

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA