

## VALOR DE LA ADMINISTRACIÓN DE HEPARINA Y MESNA EN PREVENCIÓN DE LA HIPERCOAGULABILIDAD MEDIATIZADA POR ACROLEÍNA EN PACIENTES TRATADOS CON ALTAS DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA

I. Martínez-Martínez<sup>1</sup>, M.E. de la Morena-Barrio<sup>1</sup>, S. Navarro<sup>2</sup>, V. Roldán<sup>1</sup>, A. Miñano<sup>1</sup>, I. Heras<sup>1</sup>,

J. Navarro-Fernández<sup>1</sup>, S. Águila<sup>1</sup>, F. España<sup>2</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>, J. Corral<sup>1</sup>, C. Castilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. <sup>3</sup>Hospital Universitario La Fe. Valencia.

La acroleína (ACL) es un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado electrofílico que reacciona con los residuos cisteína, lisina e histidina. *In vitro*, reduce la capacidad anticoagulante de la antitrombina (AT) mediada por heparina. Recientes estudios en modelos animales muestran que la ACL también disminuye la expresión de EPCR, afectando la vía de la proteína C (PC), y aumenta la exposición de fosfatidil serina, lo que resulta en mayor generación de trombina. Puesto que la ACL es el principal producto del metabolismo de la ciclofosfamida (CF), sus efectos adversos en el sistema hemostático podrían contribuir al riesgo trombótico de pacientes que reciben quimioterapia con CF.

**Objetivo:** Evaluar la funcionalidad de la AT y PC, así como la generación de trombina y los niveles de ACL, en pacientes tratados con CF.

**Métodos:** Recogimos muestras seriadas de plasma citratado de 4 pacientes tratados con CF i.v. (60 mg/kg/día, 2 días) como acondicionamiento pretrasplante. La CF se asoció a irradiación corporal total o a busulfán, siempre en dosis mieloablativa. Todos los pacientes recibieron MESNA (que neutraliza los metabolitos urotóxicos de las oxazafosforinas) (60 mg/kg/día los días de la CF) y profilaxis frente a enfermedad veno-oclusiva con enoxaparina (20 mg/día). Determinamos los niveles de AT y PC, caracterizamos la movilidad electroforética de la AT en geles nativos y determinamos la generación de trombina. Los niveles de ACL se midieron mediante la emisión de fluorescencia asociada a la formación de un complejo con m-aminofenol.

**Resultados:** Los niveles de AT y PC apenas se modifican durante el ciclo de tratamiento. No detectamos formas de AT modificadas por acción de la ACL. La generación de trombina en los pacientes es mayor que en controles, pero no se incrementa de forma significativa con el tratamiento. Finalmente, los niveles de ACL en los pacientes son 60 veces menores que los detectados en modelos animales.

**Conclusiones:** Aunque *in vitro* y en modelos animales la ACL ejerce un claro efecto en diferentes elementos del sistema hemostático, incluida AT y PC, en los pacientes tratados con altas dosis de CF no hay cambios significativos del sistema hemostático. Ello puede ser debido a la menor concentración de ACL en plasma, en gran parte debido al MESNA administrado, pero también a la administración previa de heparina, que además de controlar la generación de trombina, protege a la AT de los efectos de la ACL. En definitiva, la administración de altas dosis de CF en pacientes que reciben heparina y MESNA no condiciona un mayor estado de hipercoagulabilidad (SAF2009-08993, 04515 /GERM/06; AP59372009, RECAVA RD06/0014/0004, y RD06/0014/0039).