

Síndrome de hipercoagulabilidad

Enrique Pedraza Mesa, MD.

Evaluación y manejo

Definición

Se conoce como pacientes trombofílicos a aquel grupo de personas en quienes se observa un aumento en el riesgo de trombosis, lo cual también recibe el nombre de estado hipercoagulable. Los responsables de ambas situaciones son los déficits de muchas proteínas de la sangre y defectos en la función plaquetaria. Entre los defectos hereditarios de proteínas sanguíneas que llevan a trombosis están la deficiencia de antitrombina III, las proteínas S y C de la coagulación, el cofactor II de la heparina, la deficiencia del plasminógeno, la resistencia a la proteína C activada /factor V de Leiden y otras mutaciones del factor V, la mutación G20210A de la protrombina, defectos del sistema fibrinolítico y disfibrinogenemia, síndrome de la plaqueta pegajosa, entre otros. También hay defectos adquiridos de las proteínas sanguíneas y de la función plaquetaria que se asocian con trombosis, incluyendo defectos adquiridos de la proteína C, la proteína S o la antitrombina, resistencia adquirida a la proteína C activada y otros. Estos defectos se conocen como trombofilias adquiridas, de las cuales la más común es el síndrome antifosfolípido trombótico. Los defectos adquiridos de las proteínas de la sangre que llevan a trombosis son tan comunes como las formas hereditarias (1).

Desórdenes trombofílicos hereditarios y adquiridos

Desórdenes hereditarios

- Resistencia a la proteína C activada.
- Mutación del factor V de Leiden.
- Mutación del factor V de Cambridge.
- Factor V de Hong Kong.
- Mutación del factor V HR2.
- Deficiencia del factor XII (enfermedad de Hageman).
- Disfibrinogenemia.
- Hiperhomocisteinemia.

- Defectos plaquetarios.
- Defecto de Wein-Penzing.
- Síndrome de la plaqueta pegajosa.

Desórdenes hereditarios y adquiridos

- Deficiencia de antitrombina.
- Deficiencia del cofactor II de la heparina.
- Deficiencia de proteína S.
- Deficiencia de proteína C.
- Deficiencia de plasminógeno.
- Otros defectos del sistema fibrinolítico.

Desórdenes adquiridos

- Anticuerpos antifosfolípido.
 - Anticuerpos anticardiolipina.
 - Anticoagulante lúpico.
 - Subgrupo de anticuerpos antifosfolípido.
- Síndromes mieloproliferativos.
- Síndrome de Trousseau (3).

Evolución

Antes de 1993 las causas de trombofilia se detectaban en un relativo bajo porcentaje de pacientes con cuadros tromboembólicos. Se detectaban defectos hereditarios en tan sólo 55% a 15% de los pacientes. Éstos se confinaban básicamente a deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S. En la actualidad, el estado hipercoagulable se ha convertido en un área de gran interés debido a dos mutaciones protrombóticas prevalentes en la población caucásica: el factor V-Arg506Gln o factor V de Leiden, y la mutación G20210A de la protrombina. Las mutaciones del factor V de Leiden resultan en resistencia a la proteína C activada. Los heterocigotos con la mutación G20210A de la protrombina, tienen medidas de actividad y el antígeno de la protrombina elevados en alrededor de un 30% en comparación con individuos normales. Estudios recientes demuestran, además, que los niveles de homocisteína sérica elevados constituyen un factor de riesgo para trombosis arterial y venosa (1).

Estas anomalías acompañadas de la presencia de marcadores del síndrome antifosfolípido (sea el relacionado con anticoagulante lúpico o los títulos de anticuerpos anticardiolipina elevados), pueden identificarse en un porcentaje sustancial de pacientes que presenten un primer episodio de tromboembolismo idiopático, en ausencia de otros factores de riesgo como cirugía, inmovilización o malignidad. Sin embargo, a excepción del síndrome antifosfolípido, aún no es absolutamente claro de qué manera el manejo de los pacientes con trombofilia heredada debe ser diferente de aquel que se presenta en pacientes sin este tipo de defectos. El énfasis de esta discusión se dirigirá a la pregunta de quién debe ser investigado para trombofilia hereditaria y las implicaciones del resultado de esta investigación en el manejo del paciente (5).

Alrededor del 12% al 20% de pacientes caucásicos no seleccionados con diagnóstico reciente de trombosis venosa profunda idiopática, serán heterocigotos positivos para la mutación del factor V de Leiden, y 6% serán heterocigotos para la mutación G20210A de la protrombina. La identificación de cada uno de estos diagnósticos dentro del cuadro de trombosis aguda no alterará su esquema de anticoagulación inicial. De manera similar, el manejo inicial de pacientes trombofílicos con el diagnóstico de cualquiera de las otras causas menos comunes de trombofilia como la deficiencia de antitrombina III, proteína C o S, es generalmente idéntico al de pacientes sin estos defectos. Además, el diagnóstico puede ser erróneo dentro del contexto del cuadro agudo. De esta manera, se puede argüir que es muy poco lo que se puede ganar realizando una evaluación inmediata en búsqueda de una trombofilia heredada cuando los pacientes se presentan con su primer episodio trombótico (2).

Tratamiento

El tratamiento estándar para pacientes con trombosis venosa profunda y embolia pulmonar típicamente incluye anticoagulación por un período de 3 a 6 meses utilizando warfarina a un radio internacional normalizado (INR) entre 2 y 3. Sin embargo, Prandoni y colaboradores encontraron que la incidencia de trombosis venosa recurrente una vez suspendido el tratamiento en pacientes

que debutaron con trombosis venosa profunda, es de 24,8% a 5 años y de 30,3% a 8 años. Es mucho menos frecuente que haya recurrencia cuando el evento inicial se asoció a cirugía o trauma. Se ha demostrado que los pacientes aleatorizados a recibir sólo tres meses de anticoagulación, tienen un riesgo de recurrencia mayor (27% por paciente año). Los pacientes aleatorizados a continuar la warfarina, experimentan un riesgo de reducción del 95% de una eventual recurrencia. La búsqueda de defectos protrombóticos podría ser de clara ayuda si se identificaran pacientes particularmente más susceptibles a recurrir, que fueran candidatos para tratamiento profiláctico antitrombótico a largo plazo. Infortunadamente, en este momento la información alrededor de si los pacientes que hacen un primer episodio de trombosis venosa profunda y tienen déficit de factor V de Leiden o mutación G20210A de la protrombina tienen mayor riesgo que pacientes similares sin este tipo de alteraciones, aún es conflictiva (Tabla 1). En otras circunstancias clínicas como la trombosis arterial en la cual la información es ambigua, también es difícil establecer si el grupo de pacientes con trombofilia heredada es objeto de mayor riesgo. El significado de un diagnóstico positivo puede interpretarse de forma inapropiada como indicación de anticoagulación indefinida sin tener en cuenta el riesgo que se asumirá en relación al riesgo siempre presente de complicaciones relacionadas con riesgo de sangrado. La mejor conducta sería entonces tener un juicio clínico muy cauto y abstenerse de investigar para trombofilia heredada a la mayoría de pacientes que solamente tienen trombosis arterial (7).

Sin embargo, hay algunos argumentos a favor de evaluar el origen de las trombofilias heredadas. Éstos inclu-

yen el hecho de entender la patogénesis de la trombosis venosa profunda o las embolias pulmonares, tanto para el paciente como para el médico tratante, en caso de que se haya identificado un defecto protrombótico, descubrimiento que puede beneficiar a la familia del paciente con el fin de llevar a un diagnóstico a otros miembros afectados. Este conocimiento ayuda también a centrar la atención del tratamiento en medidas profilácticas antitrombóticas durante períodos de tiempo de mayor riesgo de trombosis como inmovilización y cirugía, además del riesgo relevante que tienen las mujeres que consumen anticonceptivos orales o se encuentran embarazadas (4 a 8 veces más). Las mujeres ven incrementado el riesgo de trombosis en asociación a reemplazo hormonal y tamoxifén. En pacientes ancianos, por otra parte saludables, con trombosis venosa profunda, el hecho de identificar un defecto protrombótico heredado, ayuda a mitigar la angustia relacionada con una enfermedad maligna oculta como causa de la trombosis y a evitar la gran cantidad de costosos estudios que normalmente se solicitan para buscarla (1).

Puede entonces decirse que se está frente a la paradoja de ser capaces de diagnosticar defectos protrombóticos en un número cada vez mayor de pacientes con enfermedad trombotica, pero no se sabe cómo este diagnóstico puede influenciar en su cuidado. Debido a que una evaluación de laboratorio completa para trombofilia es costosa, el médico debe basarse en la historia personal y familiar del paciente además de la evaluación clínica antes de solicitarlos. A razón de lo incierto del diagnóstico clínico, es esencial verificar los eventos tromboticos documentándolos por medio de exámenes objetivos. Las causas adquiridas de hipercoagulabilidad

Tabla 1

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO: «FUERTE» O «DÉBILMENTE» TROMBOFÍLICOS (3)

| HISTORIA CLÍNICA | «DÉBILMENTE» | «FUERTEMENTE» |
|--------------------------|--------------|---------------|
| Edad de presentación <50 | - | + |
| Trombosis recurrente | - | + |
| Historia familiar + | - | + |

incluyen cirugía mayor, enfermedad maligna concomitante, lupus eritematoso sistémico o enfermedades mieloproliferativas. No se ha identificado la coexistencia de trombofilia heredada con una frecuencia mayor en pacientes trombóticos con estas enfermedades, comparados con controles, y por esta razón, no se recomienda estudiar a estos pacientes como una rutina. Esta observación contrasta con el tromboembolismo venoso asociado al uso de anticonceptivos orales, el embarazo y el puerperio, frecuentemente desencadenado en mujeres con trombofilia heredada (4-6).

Basados en la historia trombótica del paciente, es de gran ayuda caracterizar a los enfermos como «fuerte» o «débilmente» trombofílicos como una ayuda para realizar la evaluación de laboratorio (Tablas 1 y 2). Se denominan «fuertemente» trombofílicos si han presentado su primer evento trombótico antes de los 50 años, tienen una historia de episodios recurrentes de trombosis o tienen miembros de su familia en primer grado con eventos tromboembólicos documentados antes de la edad de 50 años. Si uno o más de estos hallazgos se encuentra presente, es apropiado realizar una evaluación completa para trombofilia heredada incluyendo exámenes para la mutación del factor V de Leiden y la mutación G20210A

de la protrombina. La evaluación de una posible mutación del factor V de Leiden se sospecha con mayor frecuencia por medio de una prueba para resistencia a la proteína C activada y si ésta es positiva, se confirman los resultados por medio de un análisis genético.

Los pacientes fuertemente trombofílicos también deben realizar exámenes para la deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteína S. Estas tres anomalías deben diagnosticarse utilizando exámenes funcionales específicos. En el caso de las trombosis agudas, los niveles de antitrombina III, proteína C y S de la coagulación pueden estar bajos, haciendo difícil el posible diagnóstico de trombofilia heredada. Adicionalmente, los niveles de antitrombina III pueden reducirse en el caso de tratamientos con heparina y lo mismo pasa con las proteínas S y C de la coagulación en los pacientes que reciben warfarina. Los exámenes que se soliciten para evaluar estas tres deficiencias deben realizarse por lo menos dos semanas después de haber terminado el tratamiento de anticoagulación. Se considera pacientes «débilmente» trombofílicos a individuos con 50 o más años de edad que presentan un primer episodio de trombosis idiopática en ausencia de una historia familiar positiva. En el grupo de edad situado alrededor de los 60

| Tabla 2 | | MANEJO DE PACIENTES CON DEFECTOS PROTROMBÓTICOS (3) | |
|---|--|---|--|
| CLASIFICACIÓN DEL RIESGO | | MANEJO | |
| <i>Alto riesgo</i> | | | |
| Dos o más eventos espontáneos | | Anticoagulación indefinida | |
| Un evento espontáneo que puso en riesgo la vida (TEP, cerebral, mesentérico, trombosis venosa portal). | | | |
| Un evento espontáneo en asociación con anticuerpos antifosfolípido, deficiencia de antitrombina III o más de un defecto genético. | | | |
| <i>Riesgo moderado</i> | | | |
| Un evento con un estímulo provocador conocido | | Profilaxis vigorosa en situación de alto riesgo | |
| Asintomático | | | |

años, los pacientes con un primer episodio de trombosis idiopática tienen 26% de la mutación del factor V de Leiden; por ello, es razonable solicitar este examen y el de la mutación G20210A.

Por otra parte, la posibilidad de un déficit de antitrombina III, proteína C o S de la coagulación es tan bajo en esta población (menor del 5%) que estos análisis pueden omitirse.

Los dos grupos deben realizar exámenes para el síndrome antifosfolípido trombosis y para hiperhomocisteinemia (más de 15 micromoles por litro). También es apropiado investigar para estas dos entidades a los pacientes con trombosis arterial inexplicada. Es posible hacer exámenes en búsqueda de pacientes homocigotos para la variante genética común que codifica la forma lábil de la metilendetrahidrofolato reductasa, que se asocian con hiperhomocisteinemia. Los estudios, sin embargo, demuestran que esta variante genética no tiene un riesgo protrombótico o contiene un bajo riesgo relativo y es más fácil medir rápidamente los niveles de homocisteína plasmática. Por ello no es recomendable estudiar esta anomalía genética (1-3).

Hay otro número de defectos de la coagulación implicados como factores de riesgo de trombosis venosa. En el estudio de trombofilia de Leiden (LETS), el 25% de pacientes con un primer episodio de trombosis venosa y el 11% de los controles sanos, tuvieron un nivel de actividad del factor VIII coagulante (VIII:C) de más del 150% de lo normal. Un nivel de VIII:C mayor al 50% confiere un incremento de 4,8 veces del riesgo de trombosis venosa comparado con el riesgo que tienen individuos con un nivel de actividad de VIII:C de alrededor del 100%. El tipo de grupo sanguíneo ABO y los niveles de factor de Von Willebrand también fueron evaluados como factores de riesgo de trombosis, pero sólo por el hecho de ser determinantes de VIII:C. Los niveles elevados de VIII:C en estos estudios no estuvieron asociados con elevaciones de reactantes de fase aguda. No obstante, los mecanismos responsables de la elevación de los niveles de VIII:C todavía deben aclararse.

Hay información reciente de un incremento significativo en el riesgo de trombosis venosa en asociación con una sensibilidad reducida de la proteína C activada

(APC) o el polimorfismo A4070G en el gen del factor V en ausencia de la mutación del factor V de Leiden. Sin embargo, ya que la mutación del factor V de Leiden es el defecto clave responsable de la resistencia a la proteína C activada, es recomendable que los exámenes de laboratorio para determinar este defecto se realicen por medio de una prueba de coagulación sensible y específica o yendo directamente a un estudio genético de la mutación. También existe información acerca de que poseer el polimorfismo del factor XIII –Val34Leu protege contra la trombosis venosa profunda.

Con respecto al manejo, generalmente se recomienda que los pacientes asintomáticos con trombofilia hereditaria identificada a través de estudios familiares, no reciban anticoagulación oral crónica. Sin embargo, deben recibir consejería en relación con el diagnóstico, la necesidad de profilaxis durante situaciones de alto riesgo y los síntomas que requieran atención médica inmediata. Como no hay trabajos controlados que especifiquen la duración del tratamiento anticoagulante en las trombofilias heredadas, debe medirse el tratamiento en cada paciente de acuerdo con su caso.

En pacientes con un primer evento trombótico dentro del contexto de un factor de riesgo transitorio, se debe discontinuar la anticoagulación después de 3 a 6 meses si el factor desencadenante ya no está presente.

Los pacientes con tromboembolismo venoso, en ausencia de factores de riesgo, deben ser tratados durante seis meses.

Los criterios para anticoagulación indefinida incluyen un sólo evento trombótico idiopático en presencia de más de un defecto genético (por ejemplo homocigoto para el factor V de Leiden, heterocigosidad combinada para factor V de Leiden y mutación G20210A de la protrombina, etc.), una trombosis inicial que ponga en riesgo la vida (por ejemplo embolismo pulmonar masivo, cerebral, mesentérico, portal o trombosis venosa hepática) y dos o más episodios espontáneos de trombosis. Es incierto cuáles pacientes con más de un solo defecto genético requieren anticoagulación indefinida después de un primer episodio espontáneo de trombosis venosa. Muchos clínicos expertos en esta área recomiendan anticoagulación indefinida para pacientes heterocigotos

con deficiencia de antitrombina III debido a que aparentemente tienen más tendencia a recurrir que otros pacientes con otros defectos heredados simples. Algunos incluso recomiendan este manejo para pacientes heterocigotos para deficiencias de la proteína S y C de la coagulación (12-14).

A pesar de que la anticoagulación oral prolongada manteniendo el INR entre 2 y 3 es altamente efectiva para prevenir las recurrencias tromboticas, su beneficio está parcialmente opacado por el incremento en el riesgo de sangrado que se aumenta durante su uso y que puede llegar a ser fatal. Los pacientes con trombofilia heredada y un primer episodio de trombosis venosa idiopática, deben recibir asesoría acerca de la magnitud aproximada del riesgo de recurrencia así como de las complicaciones hemorrágicas asociadas con el tratamiento crónico con warfarina (14, 15).

Teniendo en cuenta la información anterior alrededor de los beneficios y riesgos globales de la anticoagulación indefinida en pacientes con dos o más episodios de tromboembolismo venoso, los pacientes bien informados pueden convertirse en participantes activos en el proceso de toma de decisiones con sus médicos tratantes (12-15).

Menos del 10% de los pacientes fuertemente trombofílicos y 1% a 2% de los débilmente trombofílicos, pueden tener hallazgos de múltiples defectos genéticos. Con seguridad en el curso del tiempo serán detectados otros defectos genéticos o nuevas mutaciones, lo cual ayudará a identificar cada vez mejor un porcentaje mayor de pacientes con defectos genéticos múltiples que pertenecerán al grupo de pacientes con mayor riesgo de recurrencias (10).

En el momento hay varios trabajos clínicos aleatorios en marcha que estudian pacientes con tromboembolismo idiopático, para determinar la eficacia de la anticoagulación oral con warfarina a dosis que mantengan el INR entre 1,5 y 2 (baja intensidad). La hipótesis que este régimen defiende es que provee una protección antitrombótica significativa con complicaciones hemorrágicas mayores menos frecuentes. Si esto es así ofrecerá un mayor beneficio que el que ofrece hoy la anticoagulación oral convencional. Es muy importante

asegurarse de que las conclusiones de este tipo de trabajos (PREVENT en los Estados Unidos y ELATE en Canadá) serán aplicables a la población con trombofilia heredada de alto riesgo a la que se ha hecho referencia, y que la eficacia de los esquemas de anticoagulación de baja intensidad no se encuentre reducida en estos individuos (9, 10).

Síndrome antifosfolípido

Los síndromes antifosfolípido trombosis incluyen no sólo el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (ACLA) sino los más recientemente reconocidos «subgrupos» de anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos contra la B2 glicoproteína 1 y anticuerpos contra fosfatidil serina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina y antianexina V), todos incluidos en el síndrome antifosfolípido trombosis. El síndrome antifosfolípido es el más común de los defectos de proteínas asociados con trombosis arterial y venosa. Los eventos tromboticos y trombo-oclusivos asociados con estos anticuerpos, incluyen trombosis del sistema venoso y arterial, trombosis de arterias coronarias, trombosis cerebro-vascular, ataques de isquemia cerebral transitoria, trombosis vascular retiniana y trombosis vascular placentaria (llevando a un síndrome de abortos a repetición); estos anticuerpos también pueden estar relacionados con otros síndromes clínicos (7).

El síndrome antifosfolípido consiste en diferentes síndromes clínicos muy relacionados entre sí que frecuentemente son discordantes con respecto al tipo de anticuerpos antifosfolípido encontrados. Estos síndromes son: 1. Síndrome AL (anticoagulante lúpico) trombosis, 2. Síndrome ACLA (anticuerpos anticardiolipina), y 3. Trombosis asociada con subgrupos de anticuerpos antifosfolípido. Existe poca correlación entre los pacientes con trombosis dependiente del tipo ACLA y los pacientes con trombosis; y fuerte, pero una vez más correlación no concordante entre los pacientes con trombosis dependiente de ACLA y aquellos con anticuerpos contra B-2GP-1 o anticuerpos contra fosfatidil serina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidil inositol, anexina V y fosfatidilcolina. Aunque hay similitudes, a veces existen diferencias clínicas, bioquímicas y de la-

boratorio, particularmente relacionadas con la prevalencia, la etiología, los posibles mecanismos de trombosis, las presentaciones clínicas, el diagnóstico y ocasionalmente el manejo. El síndrome antifosfolípido trombosis ACLA es mucho más común que el síndrome antifosfolípido LA trombosis, en un ratio aproximado de 5 a 1. Todos estos síndromes pueden estar asociados con trombosis arterial y venosa, abortos recurrentes y trombocitopenia, en orden de prevalencia descendente; sin embargo, el síndrome anticardiolipina se asocia más comúnmente tanto con trombosis arterial como venosa incluyendo la típica trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, enfermedad coronaria prematura, enfermedad cerebrovascular prematura (incluyendo ataques de isquemia cerebral transitoria, síndrome de pequeños vasos y accidente cerebrovascular trombótico) y enfermedad arterial y veno-oclusiva retiniana. Aunque algunas veces el LA se asocia con enfermedad arterial, se presenta más comúnmente con trombosis venosa con o sin embolia pulmonar. Los pacientes con síndrome anticardiolipina trombosis desarrollan tipos más predecibles de trombosis que los pacientes con síndrome LA, y el manejo de los problemas trombóticos puede ser un poco diferente en los dos síndromes. Los pacientes con trombosis relacionada con anticuerpos contra B-2-GP-1 o anticuerpos antifosfatidil serina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, anexina V o fosfatidilcolina tienden a parecerse más cercanamente a los pacientes con ACLA que los pacientes con síndrome LA asociado. Los anticuerpos antianexina V son el «nuevo» subgrupo de anticuerpos antifosfolípido asociados con trombosis arterial y venosa. La anexina V, una proteína unida a los fosfolípidos, es un componente vascular importante, y los anticuerpos dirigidos directamente contra ella parecen lesionar el endotelio y su función llevando a las tendencias trombóticas asociadas (7).

Aunque todos estos síndromes antifosfolípido trombosis pueden verse asociados con el lupus eritematoso sistémico, otros desórdenes autoinmunes o enfermedades del tejido conectivo y otras condiciones médicas seleccionadas, como los linfomas, están vinculados con su desarrollo. La mayoría de individuos (aproximadamente el 90%) desarrolla síndrome antifosfolípido sien-

do previamente sanos sin ninguna otra condición comórbida previa. Estos pacientes se clasifican como síndromes antifosfolípido primarios mientras que los otros, configurarían el grupo de los secundarios. Esta distinción es significativa debido a que los enfermos con síndrome antifosfolípido secundario tienen generalmente anticuerpos heterogéneos que reaccionan con una variedad de fosfolípido, incluyendo anticardiolipina, LA tests o anticuerpos contra B-2-GP-1, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, anexina V o fosfatidilcolina y dan falsos resultados positivos para sífilis, mientras que los pacientes con síndrome antifosfolípido trombosis tienen más comúnmente reacciones homogéneas con los anticuerpos y son reactivos sólo con una proteína particular de fosfolípido (17-20).

El síndrome antifosfolípido trombosis asociado con anticardiolipina o subgrupos de anticuerpos, puede dividirse en uno de seis subgrupos. El síndrome tipo I comprende pacientes con trombosis venosa profunda y embolia pulmonar; el síndrome tipo II comprende pacientes con trombosis de arterias coronarias o arterias periféricas (incluyendo la arteria aorta y la carótida); el síndrome tipo III comprende pacientes con trombosis retiniana o cerebrovascular (intracraneal); el síndrome tipo IV incluye pacientes con una mezcla de los tres síndromes anteriores. El síndrome tipo V incluye las pacientes con síndrome de abortos a repetición y el síndrome tipo VI incluye pacientes con síndrome antifosfolípido sin ninguna manifestación clínica, incluyendo trombosis. Existe una pequeña sobreposición (menos del 10%) entre estos subtipos y los pacientes usualmente pueden ser incluidos con facilidad en uno de estos subgrupos.

Los tipos de síndrome antifosfolípido trombosis asociados con ACLA se resumen en la tabla 3.

Aunque parece no existir correlación entre el tipo y título de ACLA y el tipo de síndrome, la subclasificación de trombosis y pacientes con ACLA en estos subgrupos es importante desde el punto de vista terapéutico.

Los pacientes del subgrupo tipo I se manejan con heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea. Si el paciente permanece libre de trombosis por 6 a 12 meses, o si la osteoporosis entra en consideración, la

Tabla 3

SÍNDROMES TROMBÓTICOS ASOCIADOS CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

| | |
|--|--|
| Síndrome tipo I Trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar | Síndrome tipo IV Mezclas de los tipos I, II y III (raro) |
| Síndrome tipo II Trombosis de arterias coronarias Trombosis de arterias periféricas Trombosis aórtica Trombosis carotídea | Síndrome tipo V (síndrome de abortos a repetición) Trombosis vascular placentaria Pérdida fetal común en el primer semestre Pérdida fetal en el segundo o tercer trimestre Trombocitopenia materna (infrecuente) |
| Síndrome tipo III Trombosis de arteria retiniana Trombosis de vena retiniana Trombosis cerebrovascular Ataque isquémico cerebral transitorio | Síndrome tipo VI Anticuerpos antifosfolípido sin manifestaciones clínicas aparentes |

heparina puede sustituirse por clopidogrel. Los pacientes tipo II también son mejor tratados con dosis bajas de heparina porcina o HBPM (aproximadamente 5.000 unidades vía subcutánea cada doce horas); una vez se encuentren estables a un plazo considerable el uso de clopidogrel puede ser una alternativa. Los pacientes del tipo III o aquellos con enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular de la retina, deben ser tratados con dosis fijas de heparina de bajo peso molecular más clopidogrel para las trombosis intracraneanas o de vasos cerebrales o AIT. La estabilidad a largo plazo también permite suspender la heparina y continuar clopidogrel. Una dosis de 75 mg/día de clopidogrel es usualmente eficaz para la trombosis de los vasos retinianos; en caso de falla terapéutica, debe agregarse al clopidogrel heparina de bajo peso molecular. El tratamiento para los pacientes del tipo IV depende de los tipos de trombosis y su localización. Los pacientes con el tipo V son mejor tratados si en el momento de la preconcepción se inician dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg/día), y tan pronto el embarazo sea un hecho se usan dosis fijas de heparina de origen porcino (5.000 U subcutáneo cada doce horas). Los dos medicamentos deben ser utilizados hasta el

parto a término. Las pacientes con síndrome tipo V usualmente suspenden la heparina después del parto y continúan con ácido acetilsalicílico a largo plazo. Esta decisión es empírica y está basada más que todo en impedir la aparición de otras manifestaciones trombóticas menores. No hay guías disponibles para saber cuál es el mejor tratamiento para estas pacientes después del parto ya que la mayoría no desarrollará una trombosis no placentaria (22).

Obviamente, los pacientes con trombosis y ACLA requieren terapia antitrombótica a largo plazo y el tratamiento sólo podrá interrumpirse si el ACLA está persistentemente ausente por lo menos seis meses antes de considerar la interrupción del tratamiento antitrombótico. Usualmente, cuando los anticuerpos son negativos desde hace más de seis meses, el terapeuta informa detenidamente al paciente los riesgos y beneficios de suspender el tratamiento y sugiere a los pacientes tomar ácido acetil salicílico a bajas dosis (81 mg) o clopidogrel a largo plazo, dependiendo de la severidad del episodio trombótico inicial. En pacientes que vayan a recibir heparina de bajo peso molecular a largo plazo se debe realizar un densitometría ósea al inicio del tratamiento y

Tabla 4 ESQUEMAS ANTITROMBÓTICOS RECOMENDADOS PARA LOS SÍNDROMES DE TROMBOSIS ASOCIADOS CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO (24, 25)

Síndrome tipo I

Tratamiento agudo con heparina /heparina de bajo peso molecular, seguido por uso a largo plazo de heparina porcina subcutánea /heparina de bajo peso molecular. Clopidogrel a largo plazo si está estable.

Síndrome tipo II

Tratamiento agudo con heparina /heparina de bajo peso molecular seguido por uso a largo plazo de heparina porcina/heparina de bajo peso molecular. Clopidogrel a largo plazo si está estable.

Síndrome tipo III

Cerebrovascular. Clopidogrel a largo plazo más heparina porcina subcutánea/heparina de bajo peso molecular.

Síndrome tipo IV

El tratamiento depende de los sitios y tipos de trombosis, de acuerdo con las recomendaciones anteriores.

Síndrome tipo V. Síndrome de abortos a repetición.

Ácido acetil-salicílico a bajas dosis (81 mg/día) antes de la concepción, adicionando dosis fijas de heparina de origen porcino a bajas dosis: 5.000 U subcutáneas cada doce horas inmediatamente después de la concepción.

Síndrome tipo VI

No hay indicaciones claras de tratamiento antitrombótico.

El tratamiento antitrombótico no debe suspenderse a menos que los títulos de ACLA estén ausentes en los cuatro a seis meses anteriores.

sobre el riesgo de desarrollar trombocitopenia durante el tratamiento, alopecia moderada, reacciones alérgicas moderadas, osteoporosis, transaminemia benigna (5% a 10%) y desarrollo de eosinofilia benigna. Deben ser monitorizados con niveles semanales de heparina (método anti Xa) y hemograma mensual con recuento de plaquetas (23).

Debido a que la mayoría de pacientes con síndrome antifosfolípido fallan al tratamiento con warfarina, los médicos deben sospechar un síndrome antifosfolípido en todos los pacientes que recurren durante un tratamiento adecuadamente administrado con warfarina.

Los esquemas terapéuticos sugeridos pueden ser evaluados en la tabla 4.

Bibliografía

1. Rodger LB. Antiphospholipid trombosis syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America. Thrombosis and Thrombophilia* 2003. p. 115-147.
2. Rodger LB. Introduction to atherombosis: proficient and cost-effective approaches to thrombosis 2003. p. 1-8.
3. Macik BG, Rand JH, Konkle BA. thrombophilia: what's a practitioner to do? *Hematology. American Society of Hematology. Education Program Book*. p. 322-338.
4. Bauer KA. The hypercoagulable state: evaluation and management. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program Book* 1999. p. 231-235.
5. Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Kearon C. Thrombotic disorders: diagnosis and treatment. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program Book* 2003. p. 520-528.
6. Benjamin B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol* 2000; 7 (5): 290-295.
7. Roubey RA. Antiphospholipid syndrome: antibodies and antigens. *Curr Opin Hematol* 2000; 7(5): 316-319.
8. Briones M, Abshire T. Lupus anticoagulants in children. *Curr Opin Hematol* 2003; 10(5): 375-379.
9. Bick RL. Low molecular weight heparins in the outpatient management of venous thromboembolism. *Sem Thrombosis and Hemostasis* 1999; 25 (supl 3): 97-99.
10. Whiteman T, Hassouna HI. Hipercoagulable states. *Hematology/Oncology Clinics of North America. Blood Stasis and Thrombosis* 2000; 14 (2): 355-377.

11. Toulon P, Perez P. Screening for risk factors for thrombosis using a new generation of assays developed to evaluate the functionality of the protein C anticoagulant Pthway. *Blood Stasis and Thrombosis. Hematology/Oncology Clinics of North America* 2000; 14 (2): 379-389.
12. Brenner B. Clinical management of thrombophilia - related placental vascular complications. *Blood* 2004; 103 (11): 4003-4009.
13. GUIDELINE, Investigation and management of heritable thrombophilia. *British J Haematol* 2001; 114: 512-528.
14. Hylek EM. Thromboembolic disease and anticoagulation in the elderly. *Clin Geriatric Med* 2001; 17 (1): 1-9.
15. Hirsh J, Dalen JE, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Am Coll Chest Physician* 2001; 119 (1): 1-18.
16. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 325- 329.
17. Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability, congenital and acquired causes of thrombosis. *Current Concepts of Thrombosis. Med Clin North Am* 1988; 82 (3).
18. Gantcheva M. Review. Dermatologic aspects of antiphospholipid syndrome. *International J Dermatol* 1998; 37: 173-180.
19. Gibson GE, Daniel Su WP. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36 (6): 9-16.
20. Petri M. Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome. *Advances in Rheumatology. Med Clin North Am* 1997; 81 (1): 151-177.
21. Shapiro SS. The lupus anticoagulant/antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 1996; 47: 533-53.
22. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome, arthritis & rheumatism. *Am Coll Rheumatol* 1996; 39 (9): 1444-1454.
23. Piette WW. Antiphospholipid antibody syndrome: the problems and the promise. *British Association of Dermatologists. British J Dermatol* 2000; 142: 1079-1083.
24. Wilson WA, Gharavi AE. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42 (7): 1309-1311.
25. Merrill JT. Antiphospholipid (Hugues) syndrome. Wich antiphospholipid antibody tests are most useful? *Rheumatic Diseases Clin North Am* 2001; 27 (3): 1-16.
26. Levine JS, Branch W. Medical Progress. The Antiphospholipid syndrome. *New Eng J Med* 2002; 346 (10): 752-762.