

Hemostasia y Trombosis

Coordinadoras:

María del Carmen Gallo
emecegallo@yahoo.com.ar

Analía Sánchez Luceros
sanchezluceros@hematologia.anm.edu.ar



Índice

Enfermedad de Von Willebrand	191
Microangiopatía trombótica (MAT) en adultos y niños.....	207
Trombocitopenia inmune	219
Trombofilias	237
Trombofilia y embarazo	245
Manejo de antiplaquetarios en la práctica diaria: sangrados digestivo y cerebral, procedimientos y cirugías	251
Miocardopatías y tratamiento anticoagulante	269
Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas.....	275
Manejo de la anticoagulación periablación y cardioversión eléctrica en fibrilación auricular...	287
Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos.....	293
Agentes antitrombóticos en cardiopatías pediátricas congénitas y adquiridas	301
Trombocitopenia inducida por heparina (HIT).....	309
Trombosis venosa en sitios inusuales	323

Enfermedad de von Willebrand



Coordinadores:

Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Xavier, David Luis
xavierhematol@yahoo.com.ar

Autores:

Benzadon, Ricardo
Cambiazzo, Silvia
Casais, Patricia
Cédola, Alejandra
Gómez, Mariela
Martínez, Mónica
Molnar, Soledad
Riveros, Dardo
Rondot Radío, Pedro
Sánchez Luceros, Analía
Siccardi, Mariana

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Analía Sánchez Luceros declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi y Raffo por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Definición y epidemiología.....	192
Biosíntesis del VWF y modulación por factores no genéticos	193
Genética	193
Clasificación.....	193
Diagnóstico clínico	194
Diagnóstico de laboratorio.....	195
Tratamiento: DDAVP (desmopresina), antifibrinolíticos, hemocomponentes y hemoderivados	198
Von Willebrand adquirido	201
Enfermedad de Von Willebrand en la mujer: menorragia y otros problemas ginecológicos, Embarazo y parto	202
Anexo: índice BAT de la ISTH.....	204

Abreviaturas

AVWS	síndrome de von Willebrand adquirido
BAT	bleeding assessment tool
Cc.	concentrado
DDAVP	1-deamino 8-D-arginina vasopresina (desmopresina)
FVIII:C	factor VIII coagulante
HA	hemofilia A
HF	historia familiar
(U)HMWM	multímeros (ultra) alto peso molecular
PPP	plasma pobre en plaquetas
PRP	plasma rico en plaquetas
PT-VWD	(seudo) von Willebrand tipo plaquetario
RIPA	aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina
VPN	valor predictivo negativo
VWD	enfermedad de von Willebrand
VWD1-2-3	enfermedad de von Willebrand tipo 1-2-3
VWF	factor de von Willebrand
VWFpp	propéptido del factor von Willebrand
VWF:Ag	antígeno de von Willebrand
VWF:RCo	cofactor de ristocetina
VWF:CB	capacidad de unión al colágeno del factor von Willebrand
VWF:FVIII	capacidad del factor von Willebrand de unirse al FVIII

Definición. La enfermedad de von Willebrand (VWD) se debe al déficit o disfunción de la proteína o factor de von Willebrand (VWF). El VWF es una glicoproteína plasmática que media la adhesión plaquetaria así como se une al FVIII circulante, contribuyendo entonces a la hemostasia primaria y a formar el coágulo de fibrina. VWD es usualmente hereditaria aunque hay formas adquiridas. Se transmite de manera autosómica dominante aunque hay formas codominantes y recesivas. El comportamiento clínico es heterogéneo: casos asintomáticos, otros con hemorragias cutáneo-mucosas y sangrado post desafíos hemostáticos hasta sangrados con riesgo vital.

Epidemiología. Es la coagulopatía hereditaria más frecuente aunque resulta muy difícil calcular su prevalencia. Distintas publicaciones la estimaron entre 1:100 y 1:10.000. Aproximadamente 1-2 x 1.000 son formas clínicamente relevantes que llevan a consultar. Entre 1 y 6 x 1.000.000 son formas severas con sangrado mayor. Entre 0.5 y 2% de la población presenta valores de VWF algo disminuidos: estos casos de

“bajo von Willebrand” tienen una relevancia clínica incierta. Muchos son asintomáticos, con baja heredabilidad y sin evidencia de alteración en el gen VWF. Se discute si el “bajo VWF” es en realidad VWD aunque estudios recientes muestran un mayor riesgo relativo de sangrado.

Biosíntesis del VWF

El locus VWF se ubica en cromosoma 12p. Este gen se expresa en células endoteliales y megacariocitos. El VWF en parte se secreta en forma constitutiva y en parte se almacena (corpúsculos de Weibel Palade de las células endoteliales y gránulos alfa de megacariocitos y plaquetas) y es liberado en respuesta a estímulos. El VWF es una proteína multimérica resultado del ensamblaje de subunidades idénticas, formando cadenas lineales de tamaño variable o “multímeros”. El proceso consiste en la síntesis en megacariocitos y endotelio de un pre-pro-VW, la dimerización en el retículo endoplásmico, la multimerización y glicosilación del pro-VW en el Golgi y el empaquetamiento dentro de los gránulos alfa y cuerpos de Weibel Palade de UHMWMs (durante este paso se cliva el VWFpp). Una parte de los UHMWMs es liberada al plasma, quedando unidos a la célula endotelial donde ADAMTS13 los proteolisa a HMWM y otros más pequeños. Por último, los multímeros plasmáticos son internalizados por macrófagos de hígado y bazo: la velocidad de aclaramiento es mayor cuanto más glicosilados se encuentren.

Existen diferencias entre el VWF plaquetario y plasmático. El VWF plasmático deriva principalmente de la síntesis endotelial y su vida media es de 9 a 15 hs. En condiciones normales, no hay unión del VWF a las plaquetas circulantes. Cuando se produce injuria vascular, el VWF se une al colágeno expuesto mientras que el aumento del “shear rate” de la microcirculación induce un cambio conformacional que facilita la unión con la glicoproteína plaquetaria Ib plaqueta en causando la adhesión y activación de la plaqueta.

Factores que modifican los niveles de VWF

Diferentes factores ambientales y adquiridos pueden modificar los niveles de VWF (Tabla 1). Esto deberá tenerse en cuenta al momento de obtener una muestra para diagnóstico. El nivel de VWF depende en un 65% de la genética (locus VWF y otros loci) y en un 30% con el grupo sanguíneo AB0: los individuos del grupo sanguíneo 0 muestran valores de VWF más bajos. En estos casos una historia personal y familiar de sangrado va a favor de VWD real.

Tabla 1. Factores capaces de modificar los niveles de VWF

Aumento	Disminución
<ul style="list-style-type: none"> • Edad (neonatos y ancianos) • Raza africana (vs. caucásicos) • Incremento agudo: ejercicio, estrés, adrenalina, hemorragia, inflamación (IAM, trauma, cirugía), infección (hasta 2 semanas después) • Incremento crónico: daño endotelial (DBT), estrógenos, hipertiroidismo. En el embarazo aumenta 3-5 veces el basal luego del primer trimestre 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Ácido valproico • Grupo sanguíneo 0 • Anticuerpos anti VWF

Genética de la enfermedad de Von Willebrand

La genética es compleja. Se han identificado diferentes mecanismos que llevan a la alteración del gen: mutaciones a nivel transcripcional, deleciones puntuales, duplicaciones, cambio del marco de lectura, etc. Los tipos 1, 2A, 2B y 2M son autosómicos dominantes, expresándose en heterocigotas. VWD1 puede mostrar penetrancia incompleta resultando en un fenotipo a/oligosintomático. Un VWD1 homocigota puede presentar un fenotipo severo pero esto no lo hace un VWD3. VWD2N y VWD3 son autosómicos recesivos por lo tanto se manifiestan fenotípicamente en homocigotas o heterocigotas compuestos (alelo mutado/alelo nulo). En estos casos, cada padre será portador y usualmente asintomático.

Clasificación

La VWD se clasifica según criterios desarrollados por el subcomité de VWF de la ISTH publicados por

primera vez en 1994 y revisados en el año 2006 (Tabla 2).

Se reconocen dos tipos de defecto: cuantitativos (carencia parcial (VWD1) o (casi) total (VWD3) y cualitativos (molécula anormal, VWD2).

Tabla 2. Clasificación de la enfermedad de von Willebrand y características más relevantes

Tipo	Frecuencia*	Alteración genética	Herencia	Características biológicas
1	60-70 %	Cambios de sentido o mutaciones con sentido equivocado (90%). Alelo nulo (10%)	Autosómica dominante	Deficiencia cuantitativa parcial VWF:Ag 5-40 UI/dL Relación VWF:RCo /VWF:Ag >0.6 Formas con clearance acelerado y relación VWFpp/VWF >3 (VWD Vicenza, antes 1C)
2	20-30 %	Cambios de sentido		Defecto cualitativo Alteración en la capacidad de unión del VWF a plaquetas, colágeno o FVIII:C Relación VWF:RCo/VWF:Ag disminuida ≤ 0.6
2A		Mutaciones en dominios D1,D2, D3,A1,A2, o C-K	Autosómica dominante o recesiva	Disminución de multímeros de peso molecular alto e intermedio Disminución de unión a GPIIb α Falla la adhesión a plaquetas
2B		Mutaciones en dominio A1	Autosómica dominante	Disminución de HMWMs Aumento de afinidad por GPIIb α Unión a plaquetas en ausencia de estímulo Hiperagrega con dosis bajas de ristocetina 1/3 tendrá plaquetopenia
2M		Mutaciones en dominios A1 y A3	Autosómica dominante	Patrón multimérico normal pero con un defecto intrínseco no visible Disminución de adhesión a la GPIIb α o al colágeno
2N		Mutaciones en dominios D' D3	Autosómica recesiva	Patrón multimérico normal Niveles normales de VWF:Ag y VWF:RCo Anormalidad en la unión al FVIII:C Relación FVIII:C/FVW:Ag <0.6 Proteólisis acelerada del FVIII:C con disminución de sus niveles plasmáticos Plantea diagnóstico diferencial con HA
3	<5%	Alelos nulos	Autosómica recesiva o codominante	Nivel de FVW:Ag < 5 UI/dL o indetectable

*del total de casos de VWD

Diagnóstico clínico:

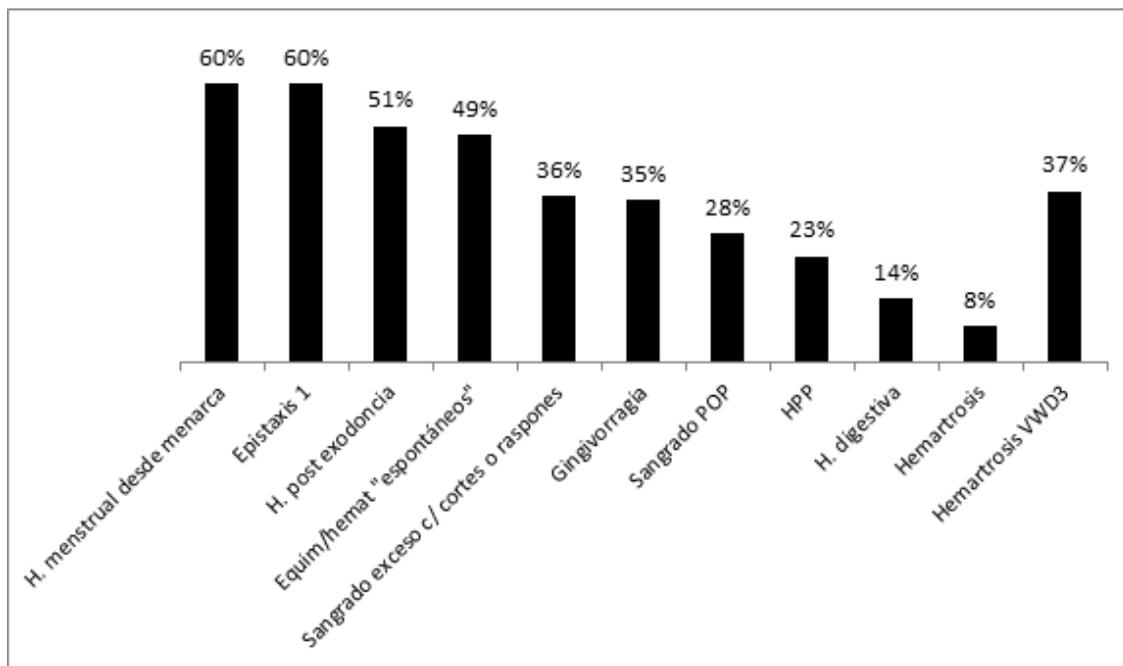
El diagnóstico de VWD se basa: **clínica** de sangrado significativo, **historia familiar** de VWD o de sangrado (ausente en las formas recesivas) y **niveles de VWF descendidos** en más de una ocasión.

En lo concerniente a la clínica, debemos recordar que:

Los síntomas de sangrado más frecuentes se resumen en la Figura 1. Usualmente compromete piel y mucosas. En las formas leves puede estar ausente y presentarse sólo ante desafíos hemostáticos como exodoncias o cirugías (en especial plásticas y ORL). Las mujeres suelen ser más sintomáticas. Recordar que hasta 25% de normales refiere algún síntoma hemorrágico (pero apenas 8% presenta 2 síntomas). La presencia de 3

síntomas de sangrado tiene 99% de sensibilidad para identificar un trastorno de la hemostasia.

Figura 1. Frecuencia de síntomas de sangrado



I tiende a disminuir con la edad. H hemorragia. POP postoperatorio. PP posparto

La severidad del sangrado muestra correlación con el nivel residual de FVIII. En las formas severas (VWD3) así como en el VWD2N la clínica se asemeja a la hemofilia, con sangrado en músculos y articulaciones y hemorragia digestiva.

Se han publicado diferentes índices para adultos y niños que facilitan sistematizar el interrogatorio del sangrado. Estos índices ayudan a establecer si el sujeto "sangra más que lo normal": un valor bajo tiene un alto VPN e identifica a aquél que NO necesita estudiarse. Son complejos de utilizar y pueden resultar inaplicables en pacientes sin historia de desafíos hemostáticos (pediatría).

El Anexo 1 detalla el índice BAT.

Una historia familiar positiva requiere historia de sangrado mucocutáneo o laboratorio compatible en, al menos, un consanguíneo de primer grado o dos de segundo grado. En las formas recesivas la HF es negativa. En VWD1 la HF puede estar ausente debido a la penetrancia variable.

Recomendaciones en relación a la evaluación inicial:

1. Uso de un índice estandarizado para recolectar los síntomas de sangrado (grado 2B)
2. En pacientes o familias con un diagnóstico "histórico" de VWD, sugerimos confirmar la exactitud de ese diagnóstico (grado 1)

Diagnóstico de laboratorio

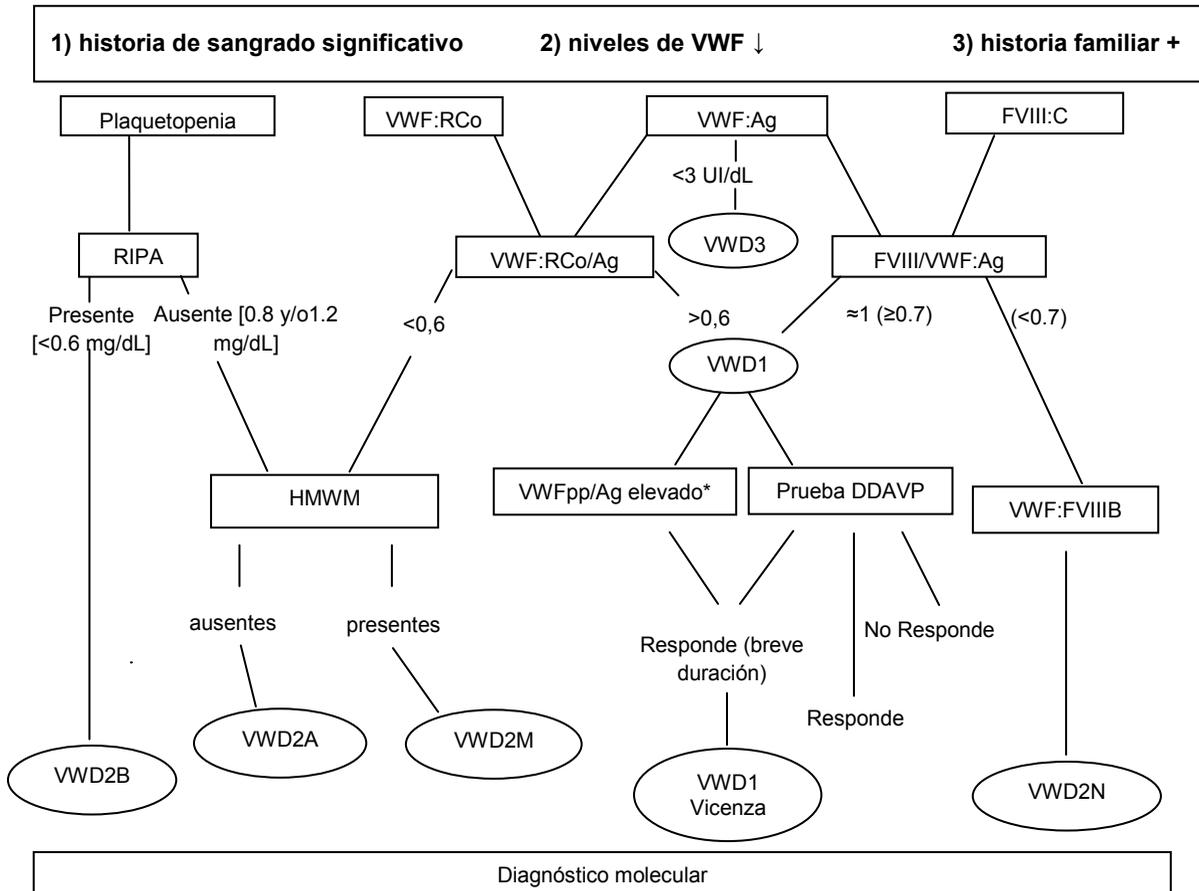
No existe un único test que permita confirmar el diagnóstico de VWD. Al momento de la toma de muestra deben asegurarse condiciones preanalíticas adecuadas que eviten aumentos espurios del nivel de VWF que enmascaren el diagnóstico.

El laboratorio inicial comprende la determinación de plaquetas, APTT, FVIII:C, VWF:Ag y VWF:RCo. El tiempo de sangría prolongado (Ivy o template) o la adhesividad plaquetaria disminuida no son pruebas actualmente consideradas para el diagnóstico. Cuando VWF:RCo sea menor a 30%, tendremos diagnóstico *definitivo* de VWD. Si el valor es menor a 10% sugiere VWD3 (en especial en presencia de FVIII:C $\leq 10\%$) y un FVW:Ag $< 3\%$ lo confirma. Cuando el cociente VWF:RCo/VWF:Ag resulte < 0.7 sugiere la presencia de una molécula disfuncional que obliga a realizar pruebas adicionales para identificar las variantes 2A, 2B

o 2M. Una relación FVIII:C/FVW:Ag <0.7 sugiere variante 2N debiendo realizarse prueba de enlace al FVIII (VWF:FVIIIb) que permite la confirmación y el diagnóstico diferencial con HA: sin embargo, el diagnóstico definitivo de esta variante surge del estudio molecular. La Figura 2 resume la marcha diagnóstica.

En las formas leves, el laboratorio inicial puede no ser concluyente. En estos casos, en especial si hay clínica compatible, el laboratorio deberá repetirse en una segunda ocasión y no más de 3 veces. Esto podría ser particularmente necesario en pediatría así como en mujeres en edad fértil en las cuales la nueva muestra puede tomarse durante la menstruación. Los recién nacidos no deberían estudiarse antes de los 6 meses excepto cuando haya necesidad de cirugía e HF de enfermedad severa.

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico ante sospecha de VWD



*cociente >2 muy sugerente de sobrevida acortada y respuesta a desmopresina de breve duración

Otras pruebas de laboratorio:

- **VWF:GP1bM, VWF:GP1bR, VWF:Ab.** Nuevas técnicas automatizadas no agregométricas. Utilizan GP1b α mutada o recombinante o anticuerpos dirigidos contra un epítipo del dominio A1. Brindan una información funcional equivalente al VWF:RCo. Aún sin aplicación extendida en la clínica.

- **PFA100:** estudio funcional de mayor sensibilidad que el tiempo de sangría. Su utilidad como herramienta de diagnóstico no está clara.

- **RIPA:** agregación plaquetaria del PRP del paciente en presencia de concentraciones crecientes de ristocetina (0.25-1.2). La agregación a concentraciones ≤ 0.7 (usualmente 0.5-0.6) indica mayor afinidad del VWF por la GP1b y sugiere VWD2B o PT-VWD. En VWD3 y en una minoría de VWD1 RIPA mostrará ausencia de agregación con concentraciones de 0.8 o mayores.

- **VWF:CB.** Prueba funcional que mide unión al colágeno. Necesita de la presencia de HMWMs. Podría ser una herramienta complementaria para la diferenciación entre VWD1 y subtipos 2A y 2B (en 2M es normal).

- **Multímeros de VWF en gel de baja y alta resolución:** permite separar casos con todos los multímeros presentes (VWD1, VWD2M y VWD2N) de aquéllos donde faltan multímeros de peso alto e intermedio

(VWD2A). La mayoría de VWD2B tiene disminución o ausencia de HMWMs. En VWD3 todos los multímeros están ausentes.

- **Propéptido (VWFpp):** circula en plasma como un homodímero. En condiciones normales, su concentración es proporcional al nivel de VWF:Ag. Por su vida media corta (2-3 hs) y diferente al VWF, permite identificar casos donde la sobrevida del VWF está acortada (VWD1 Vicenza, algunos VWD2A y algunas formas adquiridas): estas condiciones cursan con una relación VWFpp/VWF:Ag >2.

El paciente con valores de VWF 30-50%

Estos pacientes con “bajo VWF” pueden ser formas leves de VWD reales o no. Se ha demostrado que niveles de VWF 30-50% se acompañan de un riesgo relativo para hemorragia de 1.9 (“personas con tendencia al sangrado”). Estos individuos presentan ciertas características que los diferencian de aquéllos con VWD definitivo (Tabla 3). Una historia de desafíos hemostáticos sin sangrado en un sujeto de grupo sanguíneo 0 sugiere que probablemente no se trate de VWD. En cambio, si no tuvo desafíos hemostáticos no podrá descartarse por completo que se trate de VWD: en este caso cabe la posibilidad de que el sujeto necesite soporte hemostático ante procedimientos invasivos. En sujetos con “bajo VWF”, una historia de sangrado grave debe hacer sospechar la presencia de otra coagulopatía.

Tabla 3. Diferentes características según nivel residual de VWF (Ag o RCo)

Definitivamente VWD	Bajo VWF
<30 UI/dL (<30%)	30-50 UI/dL (30-50%)
Correlaciona con:	Mayor prevalencia grupo sanguíneo 0 (Modesto) factor de riesgo para sangrado
- Síntomas de sangrado	Baja heredabilidad
- Heredabilidad	Baja penetrancia
- Alta penetrancia	95% multímeros normales
- Presencia de multímeros anormales	50% sin alteraciones gen VWF
Cosegrega con mutaciones del locus VWF	Procedimientos invasivos pueden no necesitar tratamiento, en especial si ya hubo desafíos hemostáticos sin sangrado (pero... otras veces sí)
Necesidad de tratamiento constante	

Recomendaciones en relación a las pruebas de diagnóstico:

1. Asegurar condiciones preanalíticas adecuadas a fin de evitar falsos normales/descensos. En recién nacidos, evitar estudios diagnósticos antes de los 6 meses de edad, excepto necesidad de cirugía e HF de enfermedad grave (grado 1)
2. Laboratorio inicial: plaquetas, TTPA, FVIII, VWF:Ag, VWF:RCo (grado 1)
3. RIPA y multímeros (a pesar de que por su complejidad no están al alcance de la mayoría de los laboratorios), deberían realizarse en presencia de plaquetopenia o discordancia VWF:RCo/VWF:Ag. Esto evitará que “todos los casos resulten VWD1” y permitirá diferenciar 2A de 2M (grado 1)
4. Un valor de VWF <30% establece el diagnóstico de VWD (grado 1). Lo anterior no excluye el diagnóstico de VWD en individuos que presenten valores 30-50% si hay evidencia clínica y/o familiar de VWD o presencia de otros familiares con niveles equivalentes o se identifica una alteración en el locus del VWF.
5. Los sujetos con VWF 30-50% e historia significativa de sangrado deben considerarse portadores de un trastorno hemorrágico y con riesgo aumentado de sangrado. Estos pacientes pueden requerir el uso de agentes hemostáticos en situaciones de riesgo (grado 2B).
6. Los sujetos con VWF 30-50% y grupo sanguíneo no-0 deberían estudiarse en más de una ocasión, en especial si presenta clínica de sangrado o familiares con niveles equivalentes (grado 3)
7. La evaluación exhaustiva del VWD2 es compleja y accesible sólo a laboratorios especializados. Una evaluación mínima y clínicamente útil incluye FVIII:C, recuento plaquetario y agregación con dosis bajas de ristocetina: permitirá sospechar VWD2B y VWD2N que tienen requerimientos especiales (grado 2A)

8. Es apropiado estudiar a los familiares de un caso índice, aún aquellos asintomáticos (grado 2A)
9. El estudio genético estará indicado cuando sirva para clarificar el diagnóstico o modificar el manejo (VWD Vicenza, VWD2, VWD3) (grado 1)

Tratamiento

DDAVP o desmopresina. Análogo sintético de la vasopresina. Provoca la liberación del VWF almacenado en el endotelio, no así el plaquetario. Poco efecto presor, antidiurético y uteroconstrictor. **Es el tratamiento de primera elección.** 90% de los VWD1 serán respondedores. En VWD2B puede agravar la trombocitopenia por lo que algunos la contraindican en este subtipo. En VWD1 Vicenza y en VWD2N, pueden alcanzarse valores hemostáticos de FVW o FVIII:C aunque desaparecen rápidamente. VWD3 no responde.

Efectos colaterales: enrojecimiento facial y en la región de la esclavina, tos, cefalea, hiper/hipotensión, parestesias, antidiuresis (con eventuales retención hídrica, hiponatremia y convulsiones, en especial con dosis repetidas, en pacientes sobrehidratados o uso en post operatorio), molestias abdominales. En infusiones sucesivas se pierde progresivamente el efecto hemostático ($\approx 30\%$) pero conserva el efecto antidiurético. Se han reportado eventos trombóticos en pacientes añosos o con uremia así como en mujeres jóvenes sometidas a cirugía mayor y que recibían anticonceptivos hormonales. En pacientes con HTA no controlada, IAM o ACV recientes o historia de angina de pecho, utilizar sólo con autorización cardiológica.

Prueba de respuesta a la desmopresina: deberá ofrecerse a todo paciente neodiagnosticado con VWD no-2B no-3, en especial con niveles de VWF 10-30% y de FVIII:C $>20\%$. Los pacientes con niveles menores en general no logran una respuesta útil. La prueba se realiza una sola vez en la vida, fuera de un sangrado activo y antes de su uso clínico. Se debe comparar el nivel basal preinfusión con el que se alcanza a los 60 minutos. La realidad muestra que FVIII:C y VWF siguen aumentando y que a los 120 minutos los valores son casi siempre más altos que a los 60 (excepto en variantes con sobrevida acortada). Se recomienda también una medición a las 4 horas (para ver duración de la respuesta) aunque en la práctica resulta engorrosa. Se considera una respuesta positiva cuando VWF:RCo y FVIII:C alcanzan $>50\%$

Algunos consideran a la respuesta a desmopresina como una prueba útil para el diagnóstico de la variante. Ya se mencionó la respuesta breve de VWF y FVIIIc en caso de VWD1 Vicenza y VWD2N, respectivamente. Una caída en el recuento de plaquetas es sugestiva de VWD2B. Puede ser de utilidad para diferenciar entre VWD1 severo y VWD3 o entre VWD2M y VWD1 cuando el cofactor es muy bajo.

En quién no realizar la prueba: sujetos añosos con o sin historia cardiovascular, personas con enfermedad arterial conocida. Embarazadas. Niños menores de 2 años. En niños mayores, en especial aquellos con malos accesos venosos, limitar a casos donde el costo/beneficio lo justifique.

Dosis de desmopresina: disponible en ampollas de 4 y 15 microgramos. La dosis es 0,3 microgramos/kg en 50 ml de solución salina en goteo EV de 15-30 minutos. Aguardar otros 30 minutos antes de comenzar el procedimiento. No administrar más de 2 dosis consecutivas, ni con intervalos menores a 12 hs ni por más de 3 días ya que presenta taquiflaxia.

Desmopresina uso subcutáneo: la ampolla que contiene 15 microgramos es adecuada para su administración SC. Simplifica el manejo ante procedimientos menores o ambulatorios. En estos casos deberá aguardarse 60-90 minutos antes de comenzar la intervención.

Duración del efecto hemostático: los niveles hemostáticos suelen mantenerse 4 a 8 horas (dependiendo del pico alcanzado), excepto en pacientes con molécula anormal (VWD1 Vicenza, y algunos VWD2A y VWD2N): en estos casos deberán utilizarse concentrados ya que las dosis adicionales de desmopresina no pueden administrarse antes de 12 horas y muestran una respuesta 30% menor. Los concentrados también serán de elección en cirugías prolongadas o cuando se anticipe la necesidad de tratamiento postoperatorio por varios días.

Desmopresina en pediatría: contraindicada en menores de 6 meses y hasta los 2 años porque puede causar hiponatremia y convulsiones. Si después de una consideración cuidadosa, se decide su empleo, se reco-

mienda la restricción hídrica y el monitoreo del balance hídrico y del sodio (por lo menos 2 determinaciones en las primeras 24 hs). Contraindicado en niños con historia de convulsiones. No administrar dosis mayores a 20 microgramos. Limitar a 20 ml el volumen de la infusión.

Uso de desmopresina en pacientes sin prueba de respuesta previa y que deben ser sometidos a algún procedimiento invasivo: esta situación no es infrecuente. A sabiendas de que la gran mayoría de VWD1 responderá, la tentación de emplear desmopresina “a ciegas” es grande, y así evitar el uso de hemoderivados y hemocomponentes. En procedimientos de bajo riesgo puede utilizarse (en exodoncias, sumar antifibrinolíticos). En procedimientos más complejos, deberá discutirse con el paciente la posibilidad de que el uso “a ciegas” falle debiendo recibir terapia de remplazo cuya disponibilidad deberá preverse. En procedimientos de muy alto riesgo y en aquellos donde la consecuencia del sangrado pudiera comprometer la función o la vida es preferible la terapia de remplazo.

En todos los casos, a *posteriori* se deberá realizar la prueba de respuesta a fin de confirmar que el buen resultado no fue debido al simple azar.

Antifibrinolíticos: podrán ser usados en casos de sangrado mucoso, particularmente luego de amigdalectomía, epistaxis, extracción dentaria y menorragia. Como único tratamiento si el sangrado es pequeño o como adyuvante en sangrados más severos. Por vía tópica, en forma de buches, o por uso oral o endovenoso.

Dosis de ácido tranexámico: pediatría: 25 mg/kg/dosis (dosis máxima 1.5 g/dosis) vía oral. Adultos: 10 mg/kg (EV) o 20 mg/kg (oral) cada 6-8 hs o 500-1000 mg cada 8 hs.

Dosis de ácido epsilonaminocaproico: pediatría y adultos: 25-50 mg/kg/dosis. Cada 4-6 horas.

Como efectos adversos de ambos se observan náuseas, vómitos, diarrea. Ambas deben ajustarse o evitarse en caso de insuficiencia renal. Contraindicados en hematuria de origen renal o ureteral.

Terapia de remplazo con hemoderivados comerciales o hemocomponentes

Son la opción de elección en pacientes que no responden o tengan CI para desmopresina. También en procedimientos en sitios u órganos de difícil visualización, sitios en donde un sangrado sería devastador, intervenciones con gran disección de tejidos o de larga duración o procedimientos de alta demanda hemostática. También cuando se anticipe que el soporte hemostático deberá mantenerse por más de 3-4 días consecutivos.

Crioprecipitados 1 u cada 5-10 kg de peso, una o dos veces al día. Sólo si son la única opción disponible.

Hemoderivados de origen comercial. Deben utilizarse concentrados que garanticen una relación FVW:RCo/FVIIIc ≥ 1 así como un contenido adecuado de HMWMs y una adecuada vida media del VWF:RCo. Existe una gran variabilidad en el contenido relativo de FVIIIc y de VWF:RCo entre las diferentes marcas comerciales (Tabla 4).

TENER EN CUENTA que habitualmente el nombre comercial (X500 o Z1000) alude al contenido de FVIII:C y no al contenido de VWF.

La dosis depende de la exigencia hemostática del procedimiento. El objetivo de la terapia de remplazo es alcanzar niveles de FVIII:C y VWF:RCo $>50\%$ ($\approx 100\%$ en caso de cirugía mayor o sangrado de SNC o retroperitoneal) y mantenerlos el tiempo suficiente para permitir la cicatrización. Para la prevención del sangrado quirúrgico, la dosis suele calcularse en UI FVIII/kg peso. La frecuencia de aplicación así como la duración de la terapia de remplazo se deben ajustar al riesgo del procedimiento (Tabla 5).

Concentrados puros de VWF, ni el plasmático ni el recombinante están disponibles en el país. Son inadecuados para la emergencia ya que, al no aportar FVIII, se requieren de 6 a 8 hs para que el organismo sintetice FVIII endógeno suficiente. Recientemente se ha administrado conjuntamente rVWF con rFVIII en relación 1.3:1 (VWF:RCo/FVIII:C). El Cc. de VWF parece especialmente apropiado para la profilaxis de largo plazo.

Efectos adversos de los Cc: alergia, anafilaxis, rash urticariano, prurito, opresión torácica. En estos casos, disminuir el ritmo o suspender la infusión. Utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo car-

diovascular, obesidad, edad avanzada o que reciban terapia de remplazo hormonal. Luego de varios días de terapia de remplazo se sugiere monitorear los niveles de FVIII evitando valores por encima de 250% por el riesgo de trombosis.

Entre 5 y 10% de los pacientes con enfermedad VWD3 politransfundidos desarrollan aloanticuerpos, a partir de lo cual pierden la respuesta a productos que contengan VWF pudiendo sufrir, además, reacciones anafilácticas graves. El manejo ulterior de estos pacientes será con concentrados de FVIII de alta pureza o recombinantes, rFVIIa, concentrados de plaquetas y antifibrinolíticos

Concentrados plaquetarios podrían tener un lugar en VWD2B con plaquetopenia significativa. También en VWD3 con sangrado persistente luego de la infusión de concentrados, en especial cuando haya aloanticuerpos. Además, son el tratamiento de elección en PT-VWD.

Tabla 4. Concentrados comerciales de FVIII+VWF

Nombre comercial	Presentación	Volumen en ml	Actividad FVIII:C por vial	Actividad FVII:R-Co por vial
HEMATE P	250-500-1000	5-10-15	250-500-1000	600-1200-2400
WILATE	450-500-900-1000	5-5-10-10	450-500-900-1000	400-500-800-1000
FANHDI	250-500-1000-1500	10-10-10-15	250-500-1000-1500	300-600-1200-1800

Tabla 5. Dosis de concentrados de FVIII/VWF en diferentes situaciones clínicas

Tipo de cirugía	Dosis FVIII (u/kg)	Frecuencia infusión	Objetivo a alcanzar (FVIII)*
Mayor	50	1/d hasta 1/d x medio	100% D1-3. Luego, >50% al menos hasta D7
Menor	30	1/d hasta 1/d x medio	>50% D1-3. Luego, >30% al menos hasta D5-7
Cesárea Parto vaginal Anestesia regional	30-40	única	>50%
Extracción dentaria	20-40	única	30-50% (al menos x 6 hs)
Sangrado espontáneo o postraumático	20-40	única (infusiones ulteriores según necesidad clínica)	>30%
Profilaxis en sangrado severo y recurrente	20-40	2-3 veces x semana	Ajustar según respuesta clínica

*Al menos en cirugía mayor, se recomienda también buscar y mantener VWF:RCo >50%. Una dosis de 1 u/kg incrementa el nivel de FVIII en \approx 2% y el de VWF:RCo en 1.5-2%

Profilaxis

La profilaxis a largo plazo en pacientes con VWD con fenotipo severo está aún en estudio. Se desconoce la edad óptima de inicio, así como la dosis y el tipo de concentrado. Por lo que se deberá valorar beneficios y riesgo de cada paciente individual. Estaría indicada en pacientes con sangrado severo (requerimiento de transfusión, internación, etc.) y recurrente, tales como epistaxis severa, sangrado gastrointestinal recurrente (por ej., asociado a angiodisplasia), hemartrosis o menorragia.

Resultan adecuados los concentrados de FVIII-VWF así como los concentrados puros de VWF. Los estudios realizados administraron dosis de 30–50 UI/kg VWF:RCo, 2–3 veces por semana o en el día 1 y 2 del ciclo menstrual.

Recomendaciones en relación a la terapéutica:

1. Se deberá realizar una prueba de respuesta a la desmopresina en todo paciente diagnosticado con

- VWD y VWF:RCo >10% . Se deberá medir FVIII, VWF:Ag y VWF:RCo basalmente, a la hora y a las 2-4 hs (grado 1)
2. En respondedores, el tratamiento con desmopresina deberá preferirse a la terapia de remplazo, excepto en aquéllos que presenten alguna contraindicación para su uso (grado 1)
 3. Cuando se utilice terapia de remplazo, deberá seleccionarse un producto con adecuado contenido de VWF en relación a FVIII, manufacturado con métodos adecuados de inactivación viral, ajustando las unidades de FVIII:C y VWF:RCo a infundir, así como la duración, a la complejidad del procedimiento (grado 1)
 4. La profilaxis deberá considerarse excepcionalmente, independientemente del tipo de VWD, en casos con sangrado severo o recurrente. En estos casos, deberá utilizarse preferentemente, un concentrado puro de VWF (grado 2A)

Von Willebrand adquirido (AVWS)

Mucho más infrecuente que la forma hereditaria. Deficiencia cuantitativa o funcional del VWF. Aparición de síntomas hemorrágicos en un adulto sin historia previa de sangrado a pesar de desafíos y sin historia familiar. Resulta muy orientador cuando, a la vez, se identifica otra patología potencialmente causante de AVWS. Las enfermedades más frecuentemente asociadas son: linfoproliferativas y gammopatías (48%), cardiovasculares (21%), mieloproliferativas (15%), otras neoplasias (5%) y enfermedades autoinmunes (2%).

Fisiopatología: menor síntesis (hipotiroidismo) o remoción acelerada de la proteína a través de diferentes mecanismos: autoanticuerpos (inespecíficos o dirigido contra dominios funcionales del VWF); adsorción del VWF por un clon de células malignas o atípicas (por ej. tumor de Wilms, enfermedad de Gaucher); mayor proteólisis del VWF (mieloproliferativos); pérdida de HMWMs bajo condiciones de alto “shear rate” (angiodisplasia, valvulopatías). Ningún mecanismo es específico de una enfermedad, incluso en algunas enfermedades varios mecanismos pueden estar presentes.

Clínica: similar a la forma congénita pero se presenta a menudo en pacientes de mayor edad, alrededor de los 60 años. En la población pediátrica, el AVWS es mucho más raro, pudiendo presentarse en asociación con tumor de Wilms y otros.

Laboratorio: se caracteriza por niveles bajos de factor VIII y VWF, pronunciado descenso de VWF:RCo y VWF:CB. El cociente VWF:RCo/VWF:Ag está frecuentemente bajo (VWD2). Debido a la etiología diversa del AVWS, las pruebas de laboratorio no presentan un patrón constante. La síntesis acelerada/mayor proteólisis que caracteriza a la mayoría de la formas de AVWS se traduce en un cociente VWFpp/VWF:Ag elevado. El patrón multimérico suele demostrar la falta de HMWM (VWD2). En caso de un inhibidor, la mezcla de plasma del paciente con un pool de plasmas normales no corrige los niveles disminuidos de VWF:RCo.

Tratamiento: sólo se tratan aquellos pacientes sintomáticos o que deban someterse a procedimientos invasivos, Para determinar la terapéutica se debe considerar la enfermedad subyacente y el mecanismo fisiopatológico. Con frecuencia alcanza con tratar la enfermedad de base (reemplazo valvular, corrección del hipotiroidismo, tratamiento del tumor de Wilms). Las opciones disponibles para la forma congénita pueden ser eficaces en AVWS, aunque la duración de la respuesta puede ser menor, relacionada con una depuración acelerada del VWF liberado o infundido. Por lo tanto, para tratar una hemorragia activa o prevenir sangrado en una cirugía mayor podrían ser necesarias infusiones más frecuentes. Se recomienda realizar prueba de desmopresina evaluando respuesta y duración. En no respondedores o respuestas de corta duración, utilizar concentrados: es recomendable medir el nivel de FVIII a las 12 hs de la infusión ya que los pacientes con inhibidores pueden requerir dosis más altas que las usuales. La inmunoglobulina endovenosa es una opción en casos asociados a enfermedades autoinmunes, linfoproliferativos y gammopatías monoclonales. También en caso de sangrado continuado a pesar de otras terapéuticas y como preparación para cirugía. La respuesta a inmunoglobulina EV demora al menos 1-2 días y se mantiene por 2-3 semanas, por lo cual la indicación preferente es fuera de la emergencia. En autoanticuerpos tipo IgM, gammaglobulina EV suele fracasar siendo preferible el concentrados de VWF/FVIII. En casos refractarios se ha publicado el uso de plasmaféresis o inmunoabsorción. El rFVIIa fue eficaz para controlar el sangrado pero conlleva riesgo trombótico en pacientes que suelen ser de edad avanzada.

Recomendaciones en relación a AVWS:

1. Diagnóstico: FVIII, VWF, VWF:RCo (Grado 1). Cuando sea posible: VWF:CB, cociente VWFpp/VWF:Ag y patrón mutimérico (Grado 1). En pacientes con síntomas de reciente comienzo y enfermedad de base conocida asociada a AVWS.
2. Tratamiento: enfermedad de base. Desmopresina (con prueba previa para evaluar duración de la respuesta). En no respondedores, concentrados de VWF/FVIII con control del nivel de FVIII:C a las 12 hs post infusión. (Grado 2A)

Enfermedad de von Willebrand en la mujer: menorragia y embarazo

Debido al desafío hemostático que deben enfrentar en relación con el ciclo menstrual y durante el embarazo y parto, las mujeres están más predisuestas a las manifestaciones hemorrágicas de todos los trastornos de coagulación, incluso aquellos leves.

Menorragia: se observa en hasta 50% de las mujeres con VWD. Por otra parte, en mujeres con menorragia la prevalencia de VWD es cercana al 15%

El tratamiento de la menorragia asociada a VWD varía de acuerdo a las cuestiones personales así como a planes de un embarazo próximo o futuro.

Tratamiento con fármacos hemostáticos:

- Antifibrinolíticos: de fácil acceso. Administración oral y bajo costo. Los disponibles en nuestro país son: ácido tranexámico (10-20 mg/kg cada 8 hs) y ácido epsilon aminocaproico (50 mg/kg/ cada 6 hs). Por 4-7 días.

- Desmopresina subcutánea: dosis 0.3 µg/kg/día, los días 2 y 3 del ciclo. Deben utilizarse las ampollas de 15 µg. Recordar que con las dosis repetidas se puede perder parte de la eficacia hemostática, pero se conserva todo el efecto antidiurético. Restringir la toma de líquidos a no más de 1 litro día en los días que reciba la medicación.

- Terapia de remplazo: con concentrados de FVIII/VWF. Esta indicación está reservada para casos severos o VWD3, cuando el síntoma sea grave como para necesitar internación.

Tratamientos hormonales: en casos donde no se planee embarazo. Ninguna combinación de ha demostrado ser superior. El especialista deberá decidir la más adecuada a cada caso. Las opciones incluyen:

- Anticonceptivos combinados
- Inhibidores GnRh
- DIU liberador de hormonas-levonorgestrel (Mirena®)

Tratamientos quirúrgicos:

- Embolización selectiva
- Ablación endometrial
- Histerectomía (situaciones donde no sea necesario preservar fertilidad)

Otros problemas ginecológicos en mujeres con VWD

- *Quieste folicular hemorrágico* (6,8%) con sangrado limitado al folículo, o con vuelco al peritoneo, ligamentos anchos o retroperitoneo. De ahí que la conducta en agudo pueda ser expectante o quirúrgica, de acuerdo a la severidad del sangrado. Para prevenir recurrencias a largo plazo, pueden indicarse anovulatores combinados para suprimir la ovulación e incrementar los niveles de factores.

- *Endometriosis:* el mecanismo se desconoce. Probablemente relacionado con menstruación abundante y retrógrada.

Aunque sin una relación causal, es más probable que las mujeres con VWD pongan de manifiesto lesiones orgánicas uterinas con más facilidad que mujeres sin diátesis: miomas, pólipos e hiperplasia endometrial.

Embarazo y parto: los niveles de VWF y FVIII:C aumentan tempranamente en el embarazo normal hasta alcanzar 2 a 3 veces el basal en el tercer trimestre. Estos niveles caen después del parto, retornando al nivel pre-embarazo a los 7 a 15 días post-parto. Las mujeres con VWD tienen un riesgo aumentado de hemorragia post-parto (20-30%, según la variante de VWD).

Se recomienda que mujeres con VWD1-2-3, con niveles de FVIII:C o de VWF:RCo menores al 50% y

una historia de sangrado severo, sean derivadas para cuidado obstétrico multidisciplinario y monitoreo apropiado de la enfermedad en centros de alta complejidad. En caso de procedimientos invasivos durante el embarazo, deberán monitorearse los valores de laboratorio: en caso de valores $<50\%$, se deberá administrar desmopresina o concentrados. Con el objeto de planificar la conducta para el parto, los parámetros de laboratorio deberán ser chequeados luego del 7° u 8° mes, salvo que ya se hubieran normalizado en algún control previo. Si los valores de FVIII:C y VWF:RCo alcanzan $\geq 50\%$, el parto, la cesárea y la anestesia regional pueden ser manejados de manera similar a la mujer sin VWD. Aquellas embarazadas que presenten valores $<50\%$, deberán recibir desmopresina (si tienen respuesta conocida) o concentrados. La desmopresina no atraviesa placenta en concentraciones significativas. Post parto, se deberán mantener valores $\geq 50\%$ de FVIII:C y VWF:RCo por 3-5 días, pudiendo administrarse antifibrinolíticos por 7-14 días (los que no contraindican la lactancia). Se deberá vigilar hasta 2 semanas la posible aparición de hemorragia posparto secundaria o tardía. La púérpera deberá ser instruida para mantenerse en contacto con su hematólogo durante este período.

El riesgo de sangrado en neonatos con VWD es muy bajo. Sólo aquellos afectados con VWD3 pueden tener algún riesgo de sangrado, con una prevalencia de 0.1-3 por millón, dependiendo de la región. En VWD3, podría estar indicado el diagnóstico prenatal y se recomienda evitar el parto instrumental y minimizar toda maniobra invasiva sobre el feto y el neonato.

Recomendaciones en relación a problemas gineco-obstétricos en mujeres con VWD:

1. Para el manejo hemostático de la menorragia (los anovulatorios son prescriptos por el ginecólogo) se recomiendan antifibrinolíticos durante 4-7 días (grado 2A)
2. En no respondedoras a antifibrinolíticos, se puede indicar desmopresina s.c, días 2 y 3 del ciclo. (Recordar taquifilaxia) (grado 2A)
3. El uso de concentrados queda reservado para pacientes con fenotipo severo. (Grado 2A)
4. Para el manejo del embarazo y parto: las pacientes con fenotipo severo (antecedentes de sangrado mayor) o con niveles de FVIII:C o VWF:RCo $<50\%$ deben ser seguidas por un equipo multidisciplinario. (grado 2A)
5. A efectos de definir la conducta para el parto, se recomienda evaluar los niveles de FVIII:C y VWF:RCo entre el 7° y 8° mes del embarazo. Si estos valores son $\geq 50\%$ se puede realizar el parto, la cesárea y la anestesia regional como en la mujer sin VWD y sin tratamiento específico (grado 2A).
6. Las embarazadas que presenten valores $<50\%$, deberán recibir desmopresina (aquellas con respuesta conocida) o concentrados inmediatamente pre anestesia regional cesárea o parto. Post parto, deberán mantenerse valores $\geq 50\%$ de FVIII:C y VWF:RCo por 3-5 días así como una expectación armada por los siguientes 15 días (grado 2A).

Bibliografía

- Lavin M, O'Donnell JS. How I treat Low von Willebrand Factor levels. *Blood*. 2019;133:795-804.
- Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl. 6):29-36.
- Sharm R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood*. 2017;130:2386-2391.
- Just S. Laboratory Testing for von Willebrand Disease: The Past, Present and Future State of Play for von Willebrand Factor Assays that Measure Platelet Binding Activity, with or without Ristocetin. *Semin Thromb Hemost*. 201;43:75-91.
- Pavord S, Rayment R, Madan B et al, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of inherited bleeding disorders in pregnancy. Green-top guideline N° 71. *BJOG* 2017; DOI: 10.1111/1471-0528.14592.
- Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors organization guideline approved by the British Committee on Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014, Aug 12 E-Pub.
- Abshire TC, Federici AB, Alvarez MT et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: re-

- sults from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia*. 2013; 19:76-81.
- Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J on behalf of the European Group on von Willebrand disease (EUWWD). Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013; 98 (5):667-74.
 - Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis and treatment. *Blood*. 2013; 122 (23): 3735-40.
 - Federici AB, Budde U, Castaman G et al. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39:191-201.
 - von Willebrand disease in women. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2013; Committee Opinion N° 580.
 - O'Brien SH. Bleeding indices: are they really useful? *ASH Proceedings*. Hematology. 2012:152-6.
 - Castaman F, Rodeghiero G. Advances in the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol*. 2011; 4(1):95-106.
 - Rodeghiero F, Tassetto A, Abshire T et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding indice for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (9):2063-5.
 - James AH. Women and bleeding disorders. *Haemophilia*, 2010; 16 (Suppl 5):160-7,
 - Federici AB & Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica*, 2009; 94(5):610-15.
 - Sadler JE. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. *ASH Proceedings*. Hematology. 2009: 106.
 - Rodeghiero F, Castaman G, Tassetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood*. 2009;114:1158-65.
 - Nichols WL, Hultin MB, James AH et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) expert panel report (USA). *Haemophilia*. 2008; 14:171-232.
 - Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ et al. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood*. 1987; 69(6):1691-95.

Anexo 1

Índice BAT recomendado por la IST. Se considera positivo un índice ≥ 4 en hombres, ≥ 6 en mujeres y ≥ 2 en niños.

Epistaxis		Cavidad oral		Menorragia		Hematoma muscular	
0	No o menos de 5 por año	0	No	0	No	0	Nunca
1	>5 episodios o >10 minutos	1	Al menos una	1	Consulta	1	Post-trauma
2	Consulta	2	Consulta	2	Antifibrinolíticos o anticonceptivos	2	Espontáneo
3	Taponaje, cauterización o antifibrinolíticos	3	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	3	Curetaje o requirió feroterapia	3	Espontáneo o traumático que requirió tratamiento
4	Transfusión GR o terapia de remplazo o desmopresina	4	Transfusión GR o terapia de remplazo o desmopresina	4	Transfusión GR o terapia de remplazo o desmopresina	4	Espontáneo o traumático que requirió cirugía o transfusión GR
Sangrado gastro-intestinal		Sangrado por heridas menores		Cutánea		Hemartrosis	

0	No	0	No o menos de 5 por año	0	No o menos de 1 cm	0	Nunca
1	Asociado con úlcera, hipertensión portal, hemorroides, angiodisplasia	1	>5 episodios o >5 minutos	1	Más de 1 cm no traumática	1	Post trauma
2	Espontáneo	2	Consulta	2	Consulta	2	Espontánea
3	Hemostasia quirúrgica, transfusión GR o terapia de remplazo, desmopresina o antifibrinolíticos	3	Hemostasia quirúrgica	3		3	Espontánea o traumática que requiere desmopresina o trat. de remplazo
		4	Transfusión GR o tratamiento de remplazo o desmopresina	4		4	Requiere cirugía o transfusión GR.

Cirugía		Extracción dentaria		Hemorragia post-parto	
-1	No en por lo menos 2 cirugías	-1	No en al menos 2 extracciones	-1	No en al menos 2 partos
0	No en 1 cirugía	0	No en 1 extracción	0	No en al menos 1 parto
1	Si en < 25% del total de cirugías	1	Reportada en < 25% de todos los procedimientos	1	Consulta
2	Si en >25% del total de cirugías	2	Reportada en > 25% de todos los procedimientos	2	Curetaje, antifibrinolíticos o ferroterapia
3	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	3	Resutura o <i>packing</i>	3	Transfusión GR o trat de remplazo o desmopresina
4	Transfusión GR o tratamiento de remplazo o antifibrinolíticos	4	Transfusión GR, tratamiento de remplazo o desmopresina	4	Histerectomía

Microangiopatía Trombótica (MAT) en adultos y niños



Coordinadoras:

Altuna, Diana
diana.altuna@hospitalitaliano.org.ar

Sánchez Luceros, Analía
sanchezluceros@gmail.com

Autores:

Aversa, Luis
Coccia, Paula
Penchasky, Diana
Riveros, Dardo
Sánchez Avalos, Julio C.

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Analía Sánchez Luceros declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi y Raffo por concepto de conferencias en las que ha participado. El Dr Luis Aversa declara haber recibido honorarios por parte de CSL Behring Argentina por su cargo de Gerente Médico. EL Dr. Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Alexion por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías en las que ha participado. El Dr Julio C. Sánchez Avalos declara haber recibido honorarios por parte de Amgen por concepto de consultorías / asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice:

Introducción y definición de MAT	209
Clasificación fisiopatológica	209
Fisiopatología.....	209
Epidemiología.....	210
Diagnóstico	210
Tratamiento	213
Bibliografía	218

Abreviaturas

IF	Infusión de plasma
MAT	Microangiopatía trombótica
PTT	Púrpura trombótica trombocitopénica
RP	Recambio plasmático
SUH	Síndrome urémico hemolítico
SUH_a	Síndrome urémico hemolítico atípico
VP	Volumen plasmático

Introducción y definición de MAT

Los síndromes de MAT son diversos, pudiendo presentarse de manera súbita o gradual, tanto en población pediátrica como en adultos. Las enfermedades que se manifiestan como MAT pueden ser de naturaleza hereditaria o adquirida. Estos síndromes tienen rasgos clínicos y anatomopatológicos comunes, entre ellos anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño de órganos, algunos con especial preponderancia. Las características patológicas están enmarcadas en la lesión vascular, principalmente en arteriolas y capilares, con depósito de material hialino eosinófilo y engrosamiento de la pared, edema y desprendimiento de células endoteliales de la membrana basal, con trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa del lumen vascular.

Clasificación fisiopatológica.

Con motivo de realizar una presentación más clara, estas entidades son agrupadas según la causa y fisiopatología asociada aunque, frecuentemente, las causas asociadas no son evidentes en el momento de la presentación del paciente y sólo pueden ser diagnosticadas con posterioridad (**Tabla 1**).

Tabla 1

PTT asociada a alteraciones de ADAMTS13	- Variantes genéticas de ADAMTS13 - Autoinmune
SUH asociado a infecciones	- SUH por STEC cepa O157:H7 y otras cepas no O157:H/, Shigella disenteriae tipo 1 - SUH asociado a infección por Streptococcus pneumoniae (neuranimidasa)
SUH atípico asociado a alteraciones del complemento	- Variantes genéticas de CFH, MCP, CFI, CFB, THBD, C3 - Autoinmunes
MAT secundarias	- Asociadas al embarazo: Síndrome HELLP - Enfermedades sistémicas: LES, esclerodermia, SAF - HTA maligna - Infección VIH, Infección H1N1 (influenza) - Neoplasias - Tratamientos: mecanismo tóxico directo o por desarrollo de autoanticuerpos. Ejemplos: gemcitabina, cisplatino, interferón, inhibidores de VEGF y de tirosina quinasa (sunitinib, imatinib, dasatinib), inhibidores de calcineurina (ciclosporina A, tacrolimus), sirolimus, valaciclovir, anovulatorios. - Aciduria metilmalónica, con homocistinuria - Trasplante de órganos sólidos y de médula ósea

Fisiopatología

La PTT es una forma de MAT caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, en general severa, y deficiencia severa de ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-1 motif number 13*). En más del 90% de los casos, la deficiencia de ADAMTS13 resulta de la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra ADAMTS13. PTT adquirida es generalmente idiopática, es decir en ausencia de una morbilidad asociada, pero también puede ocurrir en asociación con infecciones (HIV), enfermedades de tejido conectivo, embarazo, cáncer, algunos antiplaquetarios, y otros tratamientos. Desde el punto de vista de la fisiopatología, la PTT resulta de la estimulación endotelial en un paciente con un factor predisponente (deficiencia de ADAMTS13), aunque los mecanismos que llevan a la estimulación endotelial (por ej. agentes infecciosos) pueden pasar desapercibidos. A partir de ensayos en modelos animales y la experiencia clínica, un mecanismo de “two-hit” ha sido sugerido para que, a pesar de la deficiencia severa de ADAMTS13, los signos y síntomas de enfermedad se den después de que ha ocurrido un daño extra que conduce a activación endotelial. Esta sería la explicación para que algunas formas hereditarias se manifiesten recién en la vida adulta, incluso cuando el defecto de ADAMTS13 es severo desde el nacimiento. La causa infecciosa del SUH típico fue identificada en 1975, aunque el nombre había sido propuesto en 1955 y las primeras descripciones clínicas aparecieron en 1962. La cepa de E. Coli O157:H7 es el patógeno más común en Europa y América. Se da más frecuentemente en niños y en éstos se asocia a menor mortalidad. La patogénesis del SUH típico es

compleja, y la enfermedad se atribuye en especial al efecto citotóxico por inhibición de la síntesis proteica que producen toxinas proteicas tipo Shiga (STECs), principales factores de virulencia de las cepas STEC. Estas bacterias proliferan en la luz del colon del huésped y no invaden la mucosa, pero producen exotoxinas que ingresan al medio interno, se ligan a receptores en las células endoteliales, renales o neurales, son incorporadas a las mismas y ejercen su efecto patogénico a nivel del ribosoma eucariota. Los brotes de enfermedad resultan de beber agua/vegetales/carne contaminados sin el adecuado lavado/cocción para la eliminación del factor causal. También se ha descrito la transmisión persona a persona. En los vasos sanguíneos se produce el daño característico de la MAT. Se observa caída del filtrado glomerular debido a la microtrombosis, llevando a la retención de urea, creatinina, ácido úrico y fosfatos. Como en otras MAT, debido al consumo de plaquetas se produce trombocitopenia, con aparición de hemorragias espontáneas, a la par que se manifiesta hemólisis de origen microvascular por destrucción periférica en la microvasculatura afectada. La interacción endotelio-plaquetas con reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares se agrava aún más el daño endotelial.

Desde fines de 1975 se ha reconocido una forma familiar del SUHa, con una asociación entre estas variantes de MAT y mutaciones en el gen que codifica el FH del complemento identificadas en 1998. A partir de entonces, múltiples variantes genéticas en diferentes factores que incrementan la activación de la vía alternativa del complemento han sido involucradas al SUHa. La vía alternativa, a diferencia de las otras dos vías de activación del complemento, es constitutivamente activa como resultado de la hidrólisis espontánea de C3 a C3b. Sin regulación adecuada, el C3b se deposita en tejidos, resultando en un aumento del complejo C5b-9, que conlleva a la injuria de células normales. El rol preciso de la desregulación del complemento en MAT no ha sido completamente definido. Tanto la injuria endotelial como la desregulación del complemento en la superficie plaquetaria podrían participar. En las formas hereditarias, las variantes genéticas asociadas pueden ser con pérdida de función en genes regulatorios (FH, FI o CD46) o variantes con ganancia de función en un efector (FB o C3). En la mayoría de los pacientes son heterocigotas, aunque en algunos miembros de la familia estas mismas mutaciones son asintomáticas. También se han descrito otros polimorfismos que podrían contribuir a las manifestaciones de enfermedad, como así también alteraciones en genes modificadores que podrían contribuir a la expresión. Además de las variaciones genéticas, se ha descrito una deficiencia funcional en el FH resultante de anticuerpos dirigidos al complemento que resulta en una forma adquirida de SUHa, y que podría explicar un 10% de los afectados en este grupo.

En cuanto a la injuria de órgano, la preferencia por un órgano dado en agudo o a largo plazo no siempre ha sido muy explicada a pesar de los avances en el conocimiento de estas entidades.

Epidemiología

La incidencia de PTT por autoanticuerpos anti-ADAMTS13 es mayor en adultos que en niños (2,9 casos vs. 0,1 casos por millón/año, respectivamente), con la mayor frecuencia en pacientes entre los 18 y 50 años, y el sexo femenino (proporción de 3/1). La incidencia del SUH es de 10-12 casos cada 100 niños menores de 5 años (constituyen el 80% de la población comprometida) en Argentina, siendo la más alta del mundo, con 300 a 500 casos nuevos por año (Ministerio de Salud de la Nación) y menos del 1% de los casos siendo formas no asociadas a infección, la que es la forma atípica de la enfermedad o SUHa. El SUH típico es la primera causa de insuficiencia renal aguda en niños y la segunda causa de trasplante renal. Es una enfermedad endémica en nuestro país, con un aumento estacional de casos en primavera y verano, y se la relaciona con alta contaminación con *E. Coli* enterohemorrágica encontrada en el intestino del ganado argentino. Sin embargo, la mortalidad de esta entidad es actualmente baja, ocurriendo entre el 2,5 al 5% de los casos. El 20 al 30% de los trasplantados renales son pacientes con secuelas de esta patología.

En MAT asociada a trasplante la prevalencia es de 10-25% (MAT asociada a quimioterapia mieloablativa y no mieloablativa).

Diagnóstico

No existen criterios clínicos o parámetros de laboratorio claros para la diferenciación entre estas entidades. A pesar de los grandes avances en el conocimiento de los mecanismos de enfermedad ocurridos en los últimos 15 años, el diagnóstico de PTT se basa en la historia clínica y en el examen del paciente junto al examen del frotis de sangre periférica (**Grado 1A**).

Los métodos de laboratorio, como ADAMTS13, serán de ayuda para confirmarlo y seguir el curso de la

enfermedad o establecer la necesidad de tratamientos adicionales en el caso de detectar o no la presencia de autoanticuerpos persistentes. Los niveles de ADAMTS13 disminuidos no son suficientemente sensibles para identificar a todos los pacientes con PTT, ni suficientemente específicos para excluir pacientes con enfermedades subyacentes y excluir el inicio de plasmaféresis. Su deficiencia define un grupo de pacientes con pronóstico más favorable, pero con mayor posibilidad de recaídas. Por otra parte, en nuestro país existe un solo centro donde se efectúa esta determinación. Aunque en la mesada la técnica tarda sólo 4 horas aproximadamente, los resultados tienen una entendible demora debido al altísimo costo de cada determinación cuando se intenta realizar de manera individual (necesita la inclusión de 6 calibradores en cada ocasión). De este modo, las decisiones terapéuticas en agudo deben realizarse con criterio clínico. Sin embargo, han surgido *scores o escalas* útiles para predecir cuáles pacientes más probablemente presenten actividad de ADAMTS13 < 10% (Tabla 2).

➤ Clínico

Anemia hemolítica microangiopática, con prueba Coombs directa negativa, y trombocitopenia (<150.000/mm³) en ausencia de una explicación alternativa, y presencia de esquistocitos > 1% en sangre periférica. (**Grado 1A**). Los rasgos que definen la presencia de esquistocitos han sido recientemente consensuados (**Tabla 3**).

Pueden acompañarse de manifestaciones neurológicas (60%) fluctuantes, con cambios del estado mental, foco motor, convulsiones, cefalea, confusión, coma; síntomas gastrointestinales incluido diarrea con sangre (manifestación de daño isquémico), hecho que puede desorientar inicialmente el cuadro sugiriendo un SUH; frecuentemente manifestaciones renales como HTA, insuficiencia renal, hematuria, síndrome nefrítico, proteinuria y otros. Puede presentarse fiebre en ausencia de un proceso infeccioso en un 20% de los pacientes. Otras manifestaciones asociadas a trombosis microangiopática son dolor precordial asociado a infarto de miocardio y otros síntomas de falla cardíaca.

En el caso del SUH por STEC está precedida por un período prodrómico con diarrea, generalmente sanguinolenta, y que puede presentar además fiebre, vómitos y dolor abdominal. Entre el 10 al 15 % de los niños afectados por este cuadro gastrointestinal desarrollará SUH.

Tabla 3. Recomendaciones para el recuento de esquistocitos

• Deberían ser evaluados en FSP por microscopía óptica con lente de mediano aumento (por ejemplo 40X), estimando el valor como un porcentaje luego de contar 1000 GR.
• Debería ser realizado siempre que se sospeche MAT, generalmente con trombocitopenia.
• Deberían ser identificados por criterios morfológicos específicos: más pequeños que las células intactas, puede tener la forma de fragmentos con ángulos agudos y bordes rectos, pequeñas medialunas, células con forma de casco (“ <i>helmet</i> ”), queratocitos (espiculados) o microesferocitos (aunque estos últimos sólo se cuentan si se presentan también las otras formas; no reemplazan a los esquistocitos).
• Como indicador de MAT, es robusto si el recuento es >1%.
• Si no se encuentra esquistocitosis, y la sospecha de MAT es firme, debería repetirse el FSP y el recuento diariamente.

Tabla 2

a- Índice PLASMIC

VARIABLES	PUNTOS
Recuento de plaquetas < 30 x 10 ⁹ /L	1
Hemólisis *	1
No cáncer activo	1
Sin historia de trasplante (órgano sólido/células madre)	1
VCM < 90 fL	1
RIN < 1.5	1
Creatinina < 2 mg/dL	1

* *recuento de reticulocitos > 2.5% o haptoglobina no detectable o bilirrubina indirecta > 2 mg/dL*

b- Categorías de riesgo

Puntaje	Categoría	Riesgo de ADAMTS13 \leq 10%
0-4	Bajo	4.3%
5-6	Intermedio	56.8%
7	Alto	96.2%

Laboratorio**➤ General**

- Estudios de coagulación: para excluir coagulopatías: tiempo de protrombina, TTPA, dosaje de fibrinógeno
- Parámetros de hemólisis intravascular: reticulocitos y LDH elevados, descenso de haptoglobina, aumento de bilirrubina indirecta, hemoglobina libre en plasma
- hepatograma y función renal.
- Serologías virales: HIV, HBsAg, HBs-Anticore, HCV, HA1N1.
- Búsqueda de enfermedades autoinmunes: ANA, FR, APAs.
- Función tiroidea
- Test de embarazo. Troponina T
- Sedimento de orina

➤ Específico

Investigación de verotoxina: ELISA en materia fecal y/o hisopado anal.

Investigación de neumococo: hemocultivos y cultivo o hisopado de esputo.

Otros tests: de acuerdo a la presentación.

Evaluación de ADAMTS13: previo al inicio del tratamiento debería tomarse una muestra de sangre en citrato (proporción 1:10) para evaluar la actividad de ADAMTS13 basal y la presencia de anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes (**Grado 1b**). Se deberá hacer una centrifugación doble y separar la muestra de plasma citratado, adecuadamente rotulado (indicando que el anticoagulante es citrato) para el análisis posterior, pudiendo ser guardado en freezer por períodos prolongados de tiempo. La muestra en EDTA no es útil para dosar actividad, ya que es un potente inhibidor de ADAMTS13. Los métodos recomendados son la medición por FRETs o por ELISA con detección por sustrato cromogénico (Chr-VWF73), considerando como 100% un pool de plasma normal de al menos 30 sujetos (rango normal 40-130%). Los autoanticuerpos inhibitorios pueden ser titulados in vitro usando pruebas de mezcla de plasma de estudio y medición de la actividad de ADAMTS13 (Chr-VWF73) y los anticuerpos no-neutralizantes pueden ser detectados por ELISA (IgG anti-ADAMTS13-VWF73, detección por sustrato cromogénico) (positivo > 15 UI/mL).

Evaluación del sistema del complemento: aunque no es necesario para el diagnóstico clínico de SUHa, se recomienda la evaluación completa del sistema de complemento, incluyendo niveles plasmáticos de todos los factores del complemento y el análisis genético completo del paciente afectado. Se debe tomar el recaudo de tomar las muestras antes de iniciar el tratamiento y conservarlas.

Medida e interpretación del complemento sérico: se sugiere la medición plasmática de C4, C3 factor H y factor I. Los niveles de C4 son normales en la mayoría de los casos. Si los niveles de C3 son bajos indican una desregulación del complemento, pero niveles normales no excluyen una alteración del complemento. Los niveles de factor H e I pueden estar normales aun en presencia de variantes genéticas/mutaciones, por lo que el análisis de las mutaciones está indicado en todos los pacientes independientemente de los niveles séricos de C3 y factor H, particularmente antes de considerar el trasplante. Se sugiere realizar la búsqueda de PCM (CD46) en leucocitos por citometría de flujo de sangre periférica (FACS).

Análisis genéticos: en pacientes con SUHa debe realizarse el chequeo de mutaciones para factor H, factor I, factor B, CD46 (proteína cofactor de membrana) y C3.

Búsqueda de anticuerpos: anticuerpos anti-factor H deben ser buscados en todos los pacientes con SUHa en un laboratorio calificado.

Tratamiento

Tratamiento de soporte

- Transfusión de glóbulos rojos según necesidad clínica, especialmente si hay compromiso cardíaco (**Grado 1A**).
- Suplementación con folato (**Grado 1A**).
- Tromboprolifaxis con HBPM una vez que las plaquetas han alcanzado valores $>50.000/\text{mm}^3$ y AAS 75 mg por día (**Grado 2B**).
- Transfusiones de plaquetas. Es apropiado su uso en caso de hemorragia severa, sangrado evidente, ante riesgo de vida o ante procedimientos invasivos mayores (**Grado 2B**).

Definición de respuesta hematológica

Respuesta clínica. Normalización sostenida del recuento plaquetario por encima del límite inferior normal y descenso de LDH (< 1.5 veces del límite superior normal) después de la suspensión de la terapia plasmática.

Remisión clínica. Respuesta clínica sostenida por ≥ 30 días luego de la suspensión de la terapia plasmática.

Respuesta y remisión clínica. Ambas implican la estabilización de los parámetros de daño de órgano y/o mejoría y normalización de los parámetros de laboratorio.

Exacerbación. Descenso del recuento plaquetario por debajo del límite inferior normal, aumento de los niveles de LDH y necesidad de restauración de la terapia plasmática dentro de los 30 días de la última plasmaféresis.

Recaída. Caída del recuento plaquetario, con o sin síntomas clínicos, después de 30 días de haber suspendido la plasmaféresis por un evento agudo, generalmente asociado a un aumento de LDH, y que requiere reinicio de plasmaféresis

Exacerbación/recaída. Pueden no mostrar el espectro completo de signos/síntomas vistos durante el evento agudo.

Refractaria. Es definida por trombocitopenia persistente, ausencia de incrementos sostenidos del recuento plaquetario o recuento plaquetario <50.000 y aumento de LDH persistente (> 1.5 veces el límite superior normal) a pesar de 5 plasmaféresis y corticoides. Puede considerarse severa si el recuento plaquetario es < 30.000 . La definición de refractariedad en la respuesta no debe ser estática, ya que pacientes con una respuesta inicial buena pueden mostrar refractariedad a pesar del tratamiento sostenido (con trombocitopenia que no responde o niveles de LDH que empeoran luego de un descenso inicial).

PTT congénita

El tratamiento debe ser iniciado inmediatamente ante la sospecha clínica de PTT. El mismo consiste en el aporte de ADAMTS13 a través de la infusión de plasma (10-15 ml/kg) (1), lo que permite el aumento del número de plaquetas y la cesación de la hemólisis en 24-72 hs. En neonatos se indica generalmente exsanguino-transfusión debido a hiperbilirrubinemia severa.

Profilaxis: infusión de plasma cada 2-3 semanas. La finalidad es mantener un valor normal de plaquetas en forma permanente. El intervalo debería ser decidido según el recuento plaquetario, si el valor es menor de $150.000/\text{mm}^3$ al momento de la infusión, deberá acortarse el intervalo. Sin embargo NO se recomiendan los intervalos mayores de un mes.

En las formas neonatales se sugiere el inicio de la profilaxis luego del primer episodio (**Grado 2A**).

La intensificación de la plasmaterapia se sugiere en situaciones desencadenantes conocidas (cirugías, infecciones, vacunación y, especialmente, embarazo) (**Grado 2A**).

PTT adquirida. Primera línea:

Plasmaféresis (RP: recambio plasmático)

El RP se realiza bajo un plan de recambio diario de 1 a 1,5 volúmenes plasmáticos (VP) por día, con revaluación diaria (**Grado 1B**), con reposición de 40-60 mL/kg de plasma fresco congelado (PFC) o plasma residual de crioprecipitado.

El RP diario debe continuar por un mínimo de 2 a 3 días luego de que el recuento de plaquetas haya sido de $\geq 150.000/\text{mm}^3$. Luego se continua en descenso progresivo día por medio, cada 3-4 días/semana hasta la suspensión (**Grado 2A**).

El volumen de recambio puede reducirse a 1 VP cuando la condición clínica y los datos del laboratorio se

estabilizan.

El aumento de la frecuencia (2 por día) y/o del volumen del RP se hará cuando la vida del paciente peligre seriamente o bien ante la presencia de síntomas neurológicos y/o cardíacos (**Grado 2A**).

Corticoides

Los corticoides han sido usados clásicamente en el tratamiento inicial de PTT inmune, demostrando mejorar la evolución del paciente con mínimos efectos indeseables. Sin embargo, su uso no está avalado por ensayos randomizados que demuestren que la combinación es superior a plasmaféresis sola.

En adultos, se recomiendan altas dosis endovenosas de metilprednisolona (1 gr/día, por 3 días consecutivos) o altas dosis de prednisona vía oral (1 mg/kg/día) (**Grado 2A**).

Segunda línea:

Ciclosporina A y tacrolimus

La ciclosporina A (2-3 mg/kg/día) puede ser considerada como terapia de segunda línea, en pacientes con PTT inmune, ya sea en el primer episodio o en las recidivas (Grado 2A). En pacientes con insuficiencia renal, el tacrolimus puede ser considerado como una alternativa, valorando la posible eficacia en contra de los efectos adversos a mediano y largo plazo.

Rituximab

Ha demostrado ser seguro y efectivo en pacientes con PTT inmune que recaen o aquellos que fallan en responder a la plasmaféresis y corticoides. Puede reducir o retrasar las recaídas, aunque no evitarlas. Dosis: rituximab 375 mg/m², semanal, por 4 semanas (**Grado 1B**). Algunos pequeños ensayos han mostrado que pueden usarse dosis menores conservando la eficacia. El período de ventana para indicar la droga es guiado por ADAMTS13, de semanas a meses. Asociado a corticoides, podría reducir el número de sesiones de plasmaféresis para obtener la remisión. Idealmente, la sesión de plasmaféresis debería realizarse luego de pasadas las 18- 24 horas de finalizada la infusión de rituximab. Un ensayo reciente de fase II en el Reino Unido, ha demostrado el beneficio de usar rituximab como 1ª línea en PTT inmune.

Las indicaciones son:

- Pacientes con PTT inmune refractaria o recaída (20-50% de los casos) (**Grado 2A**).
- Pacientes que requieren un aumento en la frecuencia de sesiones de plasmaféresis (**Grado 2A**).
- En pacientes con disminución documentada de la actividad de ADAMTS13 (<10%) y persistencia de anticuerpos durante la remisión podría ser considerada la terapia electiva con rituximab (**Grado 2A**) (80-90% remisión).
- Se sugiere considerar su aplicación en pacientes con PTT refractaria, con respuesta transitoria-incompleta o sin respuesta que se presentan con síntomas neurológicos y/o cardíacos, luego de haber realizado 5 procedimientos de RP, asociando Rituximab a plasmaféresis y corticoides (**Grado 2A**).

Otras terapias inmunosupresoras

Vincristina y ciclofosfamida.

Han sido usadas en el pasado, previo a la introducción del rituximab en el arsenal terapéutico, habiendo demostrado eficacia en series pequeñas de pacientes. En la actualidad sólo podrían considerarse como parte de un ensayo clínico.

Esplenectomía.

Considerada en la actualidad para muy raros casos como último recurso, reduce las recurrencias, con una alta mortalidad si es realizada en el período agudo de la crisis (alrededor de 40%). Puede ser considerada como una opción en PTT inmune durante la remisión (**Grado 2A**).

Consideraciones de tratamiento en PTT adquirida pediátrica

La primera línea de tratamiento es la plasmaféresis diaria (VP 1,5, 60 mL/kg) (**Grado 1A**), este procedimiento se asocia con complicaciones hemodinámicas y asociadas a catéter en los niños pequeños. Si no se puede realizar plasmaféresis en la emergencia, se sugiere utilizar infusión de plasma (10-15 mL/kg) que puede ser suficiente para obtener un aumento rápido en el recuento de plaquetas (**Grado 2A**).

En cuanto a los inmunosupresores, los corticoides continúan siendo importantes en el tratamiento de PTT pediátrica. Se sugiere el uso de prednisona 1 mg/kg/día (**Grado 2A**). En casos severos podrían utilizarse pulsos de metilprednisolona (**Grado 2A**). La experiencia con rituximab en niños para esta patología es

escasa. En base a dicha experiencia se sugiere considerar rituximab, a la misma dosis empleada en adultos, en asociación con plasmaféresis como 1ª línea en las formas que comprometan la vida (Grado 2A) y como 2ª línea, si no se obtiene mejoría luego de 5-7 plasmaféresis o en caso de exacerbación (Grado 2A). La asociación de rituximab en el primer episodio podría ser beneficiosa en niños ya que podría acortar la duración de la plasmaféresis. Por último, el uso de rituximab a intervalos mayores que semanales por largos períodos de tiempo podría ser más apropiado para evitar recaídas a largo plazo.

Tratamiento de SUH

El tratamiento debe ser iniciado en forma urgente. A pesar del RP-IF, más de un 50% de los pacientes pueden progresar a muerte (tasa mortalidad 20-30%), diálisis o enfermedad renal permanente dentro del año del diagnóstico. En pediatría actualmente el pronóstico ha mejorado mucho, con una mortalidad durante la fase aguda de 2-3%, generalmente asociado a compromiso severo del SNC. Sin embargo entre de los niños afectados desarrollará secuelas renales a largo plazo principalmente proteinuria, hipertensión arterial o caída de filtrado glomerular.

SUH asociado a infección

No hay terapéutica probada para el SUH-STEC.

Tratamiento de sostén: manejo de la falla renal, terapia de remplazo renal (diálisis), control de la tensión arterial y corrección del desequilibrio hidroelectrolítico. Soporte transfusional según necesidad.

No se recomienda el uso de antibióticos y la plasmaféresis y el eculizumab no han demostrado hasta el momento mejoría de la sobrevida o de las secuelas a largo plazo.

SUH asociado a alteraciones del complemento

Tratamiento de sostén

Serán utilizadas para el control de la tensión arterial y de la volemia cuando sean necesarias. Soporte transfusional con glóbulos rojos según esté indicado. La transfusión de plaquetas debe ser limitada a los casos de trombocitopenia severa, hemorragia severa o procedimientos invasivos con riesgo de sangrado mayor.

Plasmaféresis

La plasmaféresis (PF) está indicada como tratamiento para SUHa, relacionado o no a alteraciones del complemento, siendo de particular relevancia en presencia de anticuerpos anti factor H. En pacientes con estos anticuerpos, el uso concomitante de plasmaféresis e inmunosupresión (esteroides y/o rituximab) puede mejorar los resultados. También se observa buena respuesta a plasmaféresis en la mutación CFH-CFI y las mutaciones de C3/CFB podrían responder a plasmaféresis intensiva.

Se logra remisión hematológica en aproximadamente el 70% de los casos, no siendo tan evidente su influencia en la recuperación renal. Esto dependería del régimen de plasmaféresis utilizado y el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del recambio plasmático (RP). El grupo europeo recomienda que se realicen a diario durante 5 días, 5 veces a la semana por 2 semanas, luego 3 veces por semana durante 2 semanas. La suspensión de los procedimientos se basa en el estado del paciente y la respuesta. No resulta eficaz ante la presencia de mutaciones del gen MCP (proteína cofactor de membrana), que tiene mejor pronóstico a largo plazo, sólo 0-6 % fallecen o progresan a IRCT.

El plan de RP será de 1-1,5 (VP 40-60 mL/kg/día), usando como remplazo PFC y albúmina. El fundamento de la PF en esta entidad consiste en la remoción de anticuerpos y/o de los reguladores mutantes circulantes del complemento, pudiendo reemplazar reguladores ausentes o defectuosos.

Eculizumab

Recomendado su utilización en casos seleccionados de adultos, si se ha confirmado una desregulación del sistema complemento (**Grado 2A**). La eficacia del eculizumab se comprobó en 2 trabajos prospectivos, no randomizados, que incluyeron 37 pacientes, un grupo con MAT progresiva intratratamiento de RP y otro grupo de pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal. Cabe mencionar que los criterios de inclusión de pacientes fueron la presencia de hemólisis y falla renal. No fue requerida la presencia de mutaciones en los factores del complemento. Se sugiere considerar al eculizumab como 1ª línea de tratamiento en pa-

cientes pediátricos con SUHa, basado en los siguientes argumentos: alta morbilidad asociada a plasmaféresis en niños (sobre todos muy pequeños) y datos que indicarían una alta eficacia del eculizumab comparado con plasmaféresis en SUHa. En niños con SUHa se sugiere su indicación temprana (**Grado 2A**), tratando de evitar o acortar el uso de plasmaféresis debido a las dificultades técnicas que conlleva este procedimiento en el grupo pediátrico y para el logro de una óptima recuperación de la función renal.

En adultos luego de excluir la PTT y las formas 2rias de MAT, el eculizumab también podría ser considerado tratamiento de 1ª línea en pacientes con enfermedad recurrente o SUHa familiar, en caso contrario el recambio plasmático es recomendado como tratamiento inicial.

El cambio a eculizumab estaría indicado si luego de varias sesiones de plasmaféresis y habiendo descartado otras causas de MAT no se obtiene respuesta.

Una indicación alternativa es la recurrencia de SUHa en el injerto, donde se debe iniciar lo antes posible. Se ha comunicado mejoría de la función renal con esta medicación, incluso luego del trasplante renal. Con los datos actuales no se pueden realizar recomendaciones sobre el tiempo de duración de tratamiento, ni hacer referencias sobre los efectos a largo plazo de esta droga.

Dosis

Adultos:

Inducción: adulto 900 mg/semana, por 4 semanas.

Mantenimiento 1200 mg/semana: 5ª, 7ª y 9ª. Luego continuar con 1200 mg cada 14 días. La infusión IV se realiza en 35 minutos, es posible que sea necesario ajustar la dosis cada 12 días.

Pediátricos: la dosis en niños es adaptada al peso del paciente. Los pacientes pediátricos con SUHa con peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos.

En pacientes con SUHa pediátricos con peso corporal inferior a 40 kg de peso las dosis recomendadas son:

- Peso 30 - <40 kg: 600 mg semanales x 2/ 900 mg la 3ª semana/ después 900 mg cada 2 semanas.
- Peso 20 - <30 kg: 600 mg semanales x 2/ 600 mg la 3ª semana/ después 600 mg cada 2 semanas.
- Peso 10 - <20 kg: 600 mg semanales x 1/ 300 mg la 2ª semana/ después 300 mg cada 2 semanas.
- Peso 5 - <10 kg: 300 mg semanales x 1/ 300 mg la 2ª semana/ después 300 mg cada 3 semanas.

Tanto en adultos como en niños se requiere una dosis adicional en caso de tratamiento concomitante con plasmaféresis, recambio plasmático o infusión de plasma fresco congelado (PFC).

Profilaxis meningocócica

Los pacientes, tanto adultos como niños, deben recibir vacuna meningocócica 2 semanas antes de comenzar con eculizumab. Se sugiere tratamiento profiláctico con antibióticos (penicilina o amoxicilina) hasta 2 semanas después de la vacuna.

Trasplante renal

Los pacientes que son candidatos deben ser evaluados en forma completa (estudios genéticos y búsqueda de anticuerpos anti-factor H). Según esto se decidirá sobre una base individual la indicación de trasplante, teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia.

En alrededor del 50 % de los casos será posible identificar una mutación genética asociada a un defecto del complemento. Según esto se decidirá sobre una base individual la indicación de trasplante, teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia.

La recurrencia de la enfermedad en el injerto renal es de aproximadamente el 70 al 90 % para las mutaciones asociadas al factor H, C3 factor I y factor B. Sin embargo las mutaciones asociadas a MCP generalmente no recurren dado que se trata de una proteína de transmembrana localizada en el riñón con lo cual el trasplante renal corregiría el déficit. Sin embargo existen algunos casos de mutaciones combinadas y polimorfismos, por lo cual siempre existe la posibilidad de recurrencia. Actualmente, teniendo en cuenta los resultados de los estudios genéticos, el trasplante renal es una opción terapéutica cierta para los pacientes que presentan SUHa por alteraciones del complemento. El uso temprano de eculizumab es actualmente recomendado en la recurrencia del SUHa en el trasplante renal, puede ser utilizado también para prevenir la recurrencia concomitantemente al trasplante asociado o no a plasmaféresis.

El SUHa fue considerado una contraindicación para dador vivo. Actualmente, el diagnóstico genético y

el eculizumab han permitido su consideración en casos seleccionados. Como regla, esta opción sólo es considerada si el paciente tiene una alteración genética conocida que se ha descartado en el dador. Después del trasplante renal el riesgo de recurrencia de SUHa es elevada y la supervivencia del injerto es pobre. Pacientes con mutaciones del C3 y C3 bajo tienen riesgo elevado de pérdida del injerto. En CFH y en los casos de mutaciones con ganancia de función (C3 o CFB) tiene un alto riesgo de recurrencia. En pacientes con mutaciones en el CFH y C3 las tasas de mortalidad e insuficiencia renal crónica son del 50-70% y de recurrencia de 50%.

Tratamiento en MAT secundarias seleccionadas

No se ha demostrado efectividad del tratamiento con plasmaféresis en MAT asociada a neoplasia, trasplante de células progenitoras ni tampoco en trasplante de órgano sólido.

Contrariamente a esto, aunque las evidencias no provienen de estudios controlados, se aconseja realizar RP en casos de MAT asociada a embarazo y puerperio y en caso de MAT asociada a HIV, realizándose en estos casos: RP de 1,0 -1,5 VP, removiéndose 40-60 ml/kg, usando como líquido de reposición PFC o plasma residual de crioprecipitado. El RP diario debe continuar por un mínimo de 2-3 días luego que el recuento de plaquetas haya sido de $\geq 150.000/\text{mm}^3$ y con dosaje de LDH normal, continuando con RP día por medio, luego cada 3-4 días por semana hasta la suspensión (**Grado 2A**).

En MAT asociada a drogas sólo se recomienda plasmaféresis en los casos refractarios a otras medidas (suspensión de la droga) y en aquellos casos conocidos de mecanismo inmune inducido por la droga. El plan de RP será de 1,0-1,5 VP, usando como líquido de remplazo PFC, plasma con crios removidos, con una frecuencia de 1 por día o cada 2 días. El tiempo de realización sería hasta la recuperación de los parámetros hematológicos.

La incidencia de MAT luego del trasplante de células progenitoras autólogo o alogénico es 0,1-0,5% y 0,5-15% respectivamente. El diagnóstico se basa en la tríada clásica de otras MATs, pero la certeza diagnóstica se torna muchas veces dificultosa, ya que la trombocitopenia y los esquistocitos en el frotis periférico son frecuentes en los pacientes sometidos a trasplante, y tanto la disfunción renal como las complicaciones neurológicas pueden darse por múltiples causas (ver criterios diagnósticos del Consenso Internacional). La MAT suele ser más común en mujeres y el inicio generalmente se da dentro de los 150 días post trasplante. Los niveles elevados de VWF:Ag que presentan estos pacientes generalmente reflejan injuria difusa del endotelio asociada a infecciones, reactivación de CMV, quimioterapia, drogas inmunosupresoras (como ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus), o enfermedad injerto versus huésped. La principal diferencia con la PTT idiopática radica en que no hay déficit de ADAMTS13, los síntomas neurológicos son poco frecuentes, responden escasamente a la plasmaféresis y, en general, no se encuentran evidencias de formación sistémica de microtrombos.

Los criterios diagnósticos de MAT, consensuados en el Grupo Internacional son:

- Presencia de $>4\%$ de esquistocitos en sangre periférica
- Trombocitopenia $< 50.000/\text{mm}^3$ de novo, prolongada o progresiva, o descenso $\geq 50\%$ del valor basal
- Aumento de LDH brusco y persistente
- Disminución de los valores de Hb o aumento del requerimiento transfusional
- Disminución de la concentración sérica de haptoglobina

Para establecer un diagnóstico, el paciente debe reunir al menos 5 criterios de los antedichos.

La MAT también ha sido descrita luego de trasplante de órgano sólido (hepático, renal, etc.), con una incidencia entre 0,5-3%. La mayoría ocurre en relación al uso de tacrolimus como agente inmunosupresor. Hasta el momento no queda claro cuál es el mejor manejo para estos pacientes. Cualquier droga sospechada de estar implicada en la patogenia de la MAT debe suspenderse de inmediato. La tasa de respuesta a la plasmaféresis es sólo del 20 al 50%. Existen algunos reportes aislados de tratamiento con defibrotide y con altas dosis de inmunoglobulinas, con relativo beneficio.

Bibliografía

- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002; 347:589-600.
- Symmers WStC. Thrombotic Microangiopathic Haemolytic Anaemia. *Br Med J.* 1952; 2: 897–903.
- Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1676-82.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014; 371: 654-66.
- Zini G, d'Onofrio G, Briggs C et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol.* 2012; 34:107- 16.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012; 158: 323-35.
- Scully M, Cataland S, Coppo P, et al., for the International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 312–22.
- Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011; 118: 1746-53
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013; 28: 145-284.
- Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2169-81.
- Zuber J, Le Quintrec M, Krid S et al; French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012; 12:3337-54.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2013; 33: 27-45.
- Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 617-25.
- Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40:444-64.
- Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica.* 2007; 92: 95-100.
- Nadasdy T. Thrombotic microangiopathy in renal allografts: the diagnostic challenge. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014; 19: 283-92.
- Batts E, Lazarus, H. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 709-19.
- Martínez M, Bucher C, Stussi G et al. Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 993-1000.
- Nakamae H, Yamane T, Hasegawa T et al. Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2006; 81: 525-31.
- Alessandrino E, Martinelli G, Canevari A et al. Prompt response to high-dose intravenous immunoglobulins given as first-line therapy in post-transplant thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 1217-8.

Trombocitopenia inmune

**Coordinadores:**

Donato, Hugo
hcdonato@gmail.com

Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Autores:

Fondevila, Carlos
Goette, Nora
Lavergne, Marta
Marta, Rosana
Martínez, Mónica
Rapetti, María Cristina
Riveros, Dardo

Conflictos de interés:

El Dr. Hugo Donato declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El Dr. Carlos Fondevila declara haber recibido honorarios por parte de Amgen y Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado e invitaciones para asistir a congresos. El Dr Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Raffo y Roche por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	222
Definiciones	222
Fisiopatología.....	222
Diagnóstico, plan de estudios y diagnósticos diferenciales	222
Tratamiento	224
En pacientes pediátricos.....	224
En pacientes adultos.....	227
Esplenectomía en pacientes pediátricos y adultos	230
Tratamiento de emergencia en pacientes pediátricos y adultos	231
Embarazo y recién nacido	231
PTI asociada a otras patologías.....	234
Hepatitis por virus C	234
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	234
Helicobacter pylori	234
Síndrome de Evans	234
Bibliografía	235

Abreviaturas

ALPS	<i>autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>
Anti D	inmunoglobulina anti D
ARTPO	agonistas del receptor de trombopoyetina
ATB	antibiótico
BMO	biopsia de médula ósea
CI	contraindicaciones
CID	coagulación intravascular diseminada
CMV	citomegalovirus
E	eltrombopag
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EV	endovenosa
FDA	Food and Drug Administration
GI	gastrointestinales
G6PDH	glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
HAART	<i>highly active antiretroviral therapy</i> (terapia antirretroviral de alta actividad)
Hb	hemoglobina
HELLP	hemólisis, aumento de enzimas hepáticas, trombocitopenia (<i>hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count</i>)
HTA	hipertensión arterial
HVC	hepatitis por virus C
Ig EV	inmunoglobulina endovenosa
Igs	inmunoglobulinas
MAT	microangiopatía trombótica
PAMO	punción aspirativa de médula ósea
PCD	prueba de Coombs directa
PTT	púrpura trombocitopénica trombótica
R	romiplostim
rFVIIa	factor VII activo recombinante
Rto	recuento
RCTs	randomized controlled trials

SAF	síndrome antifosfolipídico
SNC	Sistema nervioso central
SUH	síndrome urémico hemolítico
TEV	tromboembolismo venoso
PTI	TrombocitoPenia Inmune
VEB	virus de Epstein Baar
VHB	virus de la hepatitis B
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
vW	von Willebrand

1- Introducción

Para la confección de estas guías, el panel se ha basado en actualizaciones recientes y en la opinión de sus integrantes. Las recomendaciones están referidas a la PTI primaria y a algunas de las variantes secundarias, incorporándose en algunas situaciones el grado de recomendación.

La Trombocitopenia Inmune” (PTI) según la nomenclatura más reciente, se caracteriza por trombocitopenia aislada de origen autoinmune. En la actualización 2019 de esta Guía utilizaremos la clásica denominación de PTI por su sólido arraigo en la práctica.

La incidencia oscila entre 1,9 a 6,4 casos/100.000 personas/año en niños y 3,3 a 10 casos/100.000 personas/año en adultos. La prevalencia es mucho mayor lo que indica que la PTI tiende a cronificarse.

2- Definiciones

La PTI primaria se define como trombocitopenia menor a $100 \times 10^9/L$ no asociada a patología reconocible.

La PTI secundaria es aquella asociada a patología reconocible.

De acuerdo a criterios de temporalidad la PTI puede ser

- **De reciente diagnóstico** (menos de 3 meses desde el diagnóstico)
- **Persistente** (3-12 meses) y
- **Crónica** (más de 12 meses)

PTI severa es aquella en la que la magnitud clínica de la hemorragia exige tratamiento activo desde el comienzo de la enfermedad o requiere adicionar otros tratamientos al ya existente.

PTI refractaria: se denomina así a la PTI severa luego de la esplenectomía. Los pacientes que cumplen criterios de PTI severa pero que no han sido esplenectomizados no deben considerarse refractarios sino **no respondedores** a los fármacos utilizados hasta ese momento.

Cortico-dependencia es el estado en el cual es necesaria la administración continua de corticoides para mantener el nivel de plaquetas $>30 \times 10^9/L$ y/o evitar la hemorragia.

3- Fisiopatología

La fisiopatología de la enfermedad es compleja y no del todo elucidada. Existen factores predisponentes genéticos (polimorfismos) y ambientales (infecciones), desregulación de células presentadoras de antígeno y estimulación de linfocitos T y B. Esto produce una respuesta celular y humoral contra antígenos plaquetarios y megacariocíticos que se traduce en la eliminación de las plaquetas de la circulación y en la inhibición de la producción plaquetaria por los megacariocitos.

La unión de autoanticuerpos a sus blancos antigénicos en la membrana plaquetaria y/o la acción de citotóxica de linfocitos T puede inducir:

A nivel periférico: 1. Captación de plaquetas por receptores Fc del sistema retículo-endotelial con su consiguiente fagocitosis. 2. Apoptosis de plaquetas, lo que produce la expresión de fosfatidilserina en la membrana externa plaquetaria y su posterior fagocitosis a través de receptores *scavenger* macrofágicos. 3. Pérdida de ácido siálico de determinadas glicoproteínas plaquetarias, lo que lleva a su eliminación a través de receptores Ashwell-Morell hepáticos. 4. Activación de complemento que promueve la lisis celular y/o la captación por el sistema retículo-endotelial.

A nivel megacariocítico: 1. Inhibición del desarrollo megacariocítico, que puede profundizarse por el déficit relativo de trombopoyetina (frecuente de observar en PTI). Esta inhibición puede ser contrarrestada mediante la administración de agonistas del receptor de trombopoyetina. 2. Inhibición de la etapa de formación de proplaquetas y producción de plaquetas por el megacariocito maduro.

4- Diagnóstico, plan de estudio y diagnósticos diferenciales

El diagnóstico de PTI es de exclusión. Recientemente se ha postulado que un nadir extremo de plaquetas (<20000), la presencia de auto-anticuerpos plaquetarios y la respuesta terapéutica a corticoides o a Ig EV pueden ser los indicadores más precisos de PTI.

En la evaluación inicial, y si la plaquetopenia se acompaña de otras citopenias o cuando se trate de >60 años, deberá realizarse PAMO y biopsia. La punción también será ineludible cuando no haya respuesta al tratamiento inicial y antes de indicar una esplenectomía (Tabla 1).

En caso de trombocitopenia aislada, descartar seudotrombocitopenia mediante el frotis de punción digital.

Si la trombocitopenia es verdadera, deberán descartarse otras causas inmunes o no, incluyendo causas heredo-familiares así como PTI secundarias (Tabla 2 y Figura 1). Cuando de la evaluación inicial no surja una causa evidente, deberán descartarse algunos síndromes de insuficiencia medular.

El diagnóstico de las trombocitopenias hereditarias es complejo, debiendo recurrirse a estudios de funcionalidad plaquetaria, microscopía electrónica y detección de mutaciones a nivel molecular, pero en algunas ocasiones la atenta observación de la morfología plaquetaria y leucocitaria, así como la historia familiar pueden orientar al diagnóstico.

Tabla 1. Indicaciones de medulograma

Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
Mayores de 60 años	Citopenia asociada (excepto anemia ferropénica)
Citopenias asociadas o macrocitosis	No respuesta a Inmunoglobulina endovenosa (Ig EV)
Falla a primera línea de tratamiento	Falla a primera línea de tratamiento
Previo a esplenectomía	No remisión a los 3-6 meses (*)
Presentación atípica (organomegalia)	

(*) *Queda a criterio del médico tratante su realización en cualquier momento en caso de que el paciente presente hemorragias severas o asociación con otra citopenia sin causa evidente.*

Figura 1

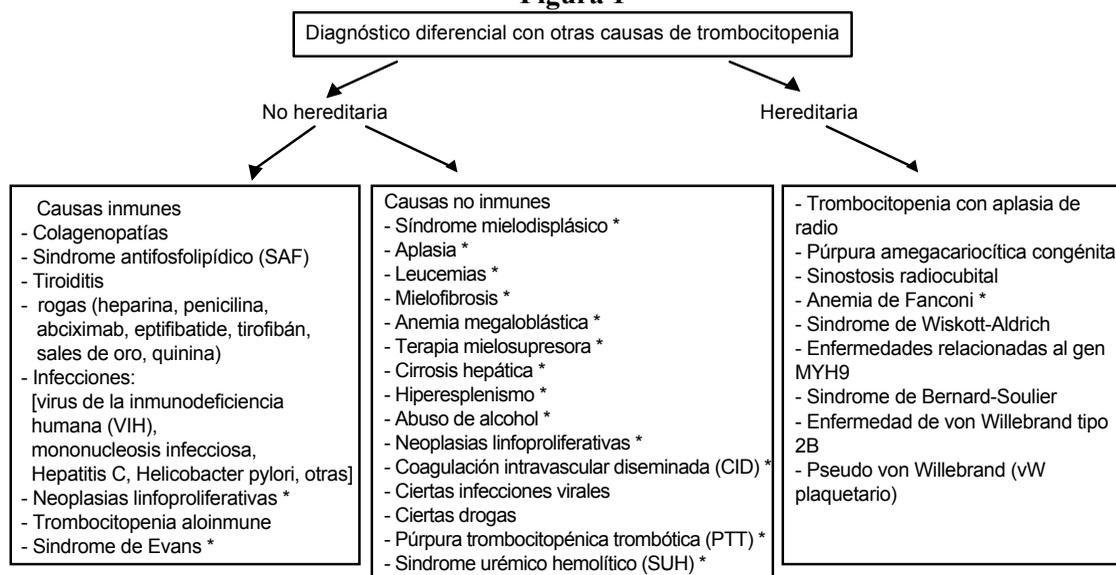


Tabla 2. Evaluación inicial

Historia clínica
Examen físico
Hemograma con recuento de plaquetas
Frotis de sangre periférica
Pruebas de coagulación.
Prueba de Coombs directa (PCD) (solicitar siempre en pacientes pediátricos; en adultos si presentan anemia asociada).
Hepatograma
Proteinograma y dosaje de Igs
Colagenograma en mayores de 10 años (adecuarlo a cada paciente: sexo femenino, mayor edad al diagnóstico, trombocitopenia moderada al diagnóstico, etc.)
Serología para VIH, hepatitis B y C, Helicobacter pylorii, virus de Epstein Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV). Según la edad del paciente, presencia de síntomas GI.
Anticuerpos antifosfolípidos. Especialmente en mayores de 10 años.
Anticuerpos antitiroideos. Especialmente en adultos.

5- Tratamiento

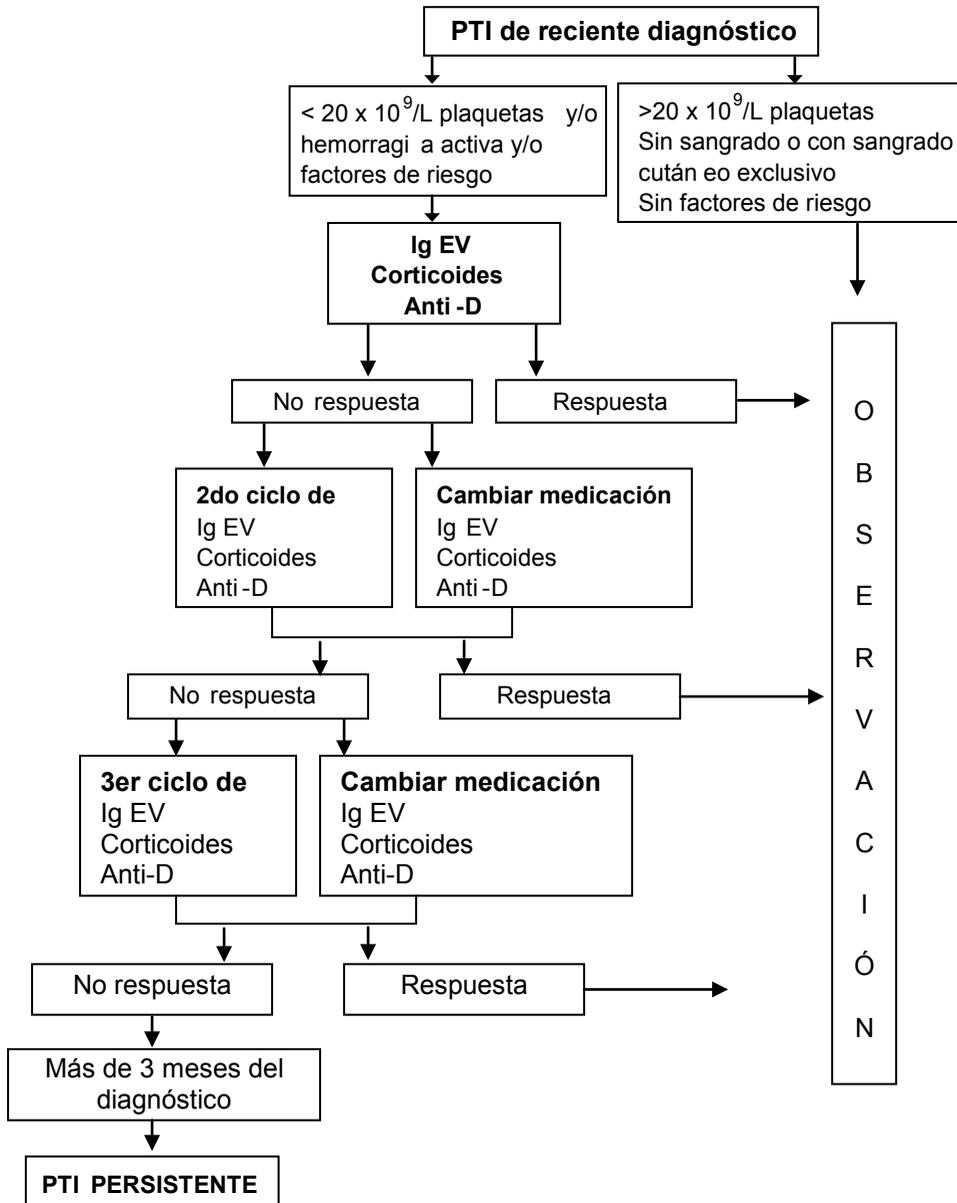
a- Tratamiento en pacientes pediátricos

PTI de reciente diagnóstico

Se indicará tratamiento a pacientes con recuento de plaquetas $<20 \times 10^9/L$ y/o hemorragia activa y/o factores de riesgo (traumatismo craneoencefálico, politrauma, uso de antiagregantes 7 a 10 días previos, coagulopatía asociada, vasculitis).

Las opciones terapéuticas se observan en la tabla 3. En la figura 2 se muestra el algoritmo recomendado.

Figura 2. Algoritmo para tratamiento de PTI de reciente diagnóstico en pacientes pediátricos.



PTI persistente

Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de $20 \times 10^9/L$ o presenten hemorragias severas. Se podrá utilizar alguna de las opciones terapéuticas para PTI de reciente diagnóstico, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados seguros.

En casos severos o de sangrado intratable se podrán considerar la esplenectomía, el uso de agonistas del receptor de trombopoyetina o la utilización de rituximab, según lo detallado para PTI crónica.

PTI crónica

Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de $20 \times 10^9/L$ o presenten hemorragias severas. Se podrá utilizar alguna de las opciones terapéuticas para PTI de reciente diagnóstico, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados seguros.

En la tabla 4 se muestran las otras opciones terapéuticas posibles si se consideran indicadas teniendo en cuenta el riesgo de vida, la calidad de vida y la falla a tratamientos anteriores.

Tabla 4. Tratamiento de PTI crónica en pacientes pediátricos

Tratamiento	Dosis	Tiempo de respuesta	Respuesta	Categoría de evidencia y consenso	Efectos adversos
Esplenectomía(*)		1 a 56 días	70-90%	2A	Sepsis Vacunación previa
Rituximab	375 mg/m ² /dosis/ semana x 4 semanas (**)	7 a 56 días	Respuesta: 60-70% Respuesta duradera: Aproximadamente 26%	2A	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Rash maculopapular Enf. del suero Artralgias Infecciones
Eltrombopag	1 a 5 años: 25 mg/día ≥6 años: 50 mg/día Dosis máxima: 75 mg/día Pacientes del sudeste asiático: 50% de la dosis Pacientes >6 años con compromiso hepático: 50% de la dosis. Ajustar dosis cada 2 semanas	7 a 21 días	Respuesta: 80% Respuesta duradera: 40-50%		Hepatotoxicidad Cataratas
Romiplostim***	Ver Tabla 8				

(*) Preferentemente en mayores de 10 años. En PTI que comprometa la vida puede ser necesario realizarla a edades menores. Ver "Esplenectomía"

(**) Considerar el uso de menor número de dosis

(***) No licenciado para uso pediátrico. Solo uso compasivo.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: rituximab o ARTPO antes que esplenectomía en menores de 5 años (Grado 2A). Actualmente no hay evidencia para preferir una opción terapéutica sobre otra en mayores de 5 años.

b- Tratamiento en pacientes adultos

Manejo inicial

En PTI reciente, el objetivo es alcanzar un recuento seguro lo antes posible, a fin de evitar el sangrado grave (SNC) o fatal. En enfermedad crónica, el objetivo es mantener un recuento $>30 \times 10^9/L$ $>50 \times 10^9/L$ en ancianos o con factores de riesgo adicionales).

Debe considerarse iniciar tratamiento en todos aquellos con $<30 \times 10^9/L$ plaquetas. Casos con $30-50 \times 10^9/L$ plaquetas deben tratarse sólo si sangran o pre-procedimiento invasivo (en cualquier fase de la enfermedad), como así también casos seleccionados con un estilo de vida de riesgo o la aparición, no infrecuente, de un evento tromboembólico venoso o arterial (asociado a PTI, independientemente de otros factores de riesgo). Esta tendencia parece incrementarse a mayor edad y en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo venoso o arterial o portadores de trombofilias.

Se requerirá en este caso, tener recuentos plaquetarios mínimos $>50 \times 10^9/L$ y preferentemente por arriba de $80 \times 10^9/L$ acorde a la opinión de expertos.

Las opciones terapéuticas de primera línea se observan en la tabla 6. En la figura 4 se muestra el algoritmo recomendado para la secuencia terapéutica completa.

PARA LA FASE INICIAL, ESTE CONSENSO RECOMIENDA: tratamiento en todos aquéllos con $<30 \times 10^9/L$ plaquetas (2A). Podrá utilizarse metilprednisona o dexametasona con igual nivel de recomendación (2A), ya que no se han referido diferencias significativas en cuanto a la duración de respuestas ni las hemorragias entre ambos agentes. Podrá considerarse el uso de Ig EV en primera línea, junto a esteroides, ante riesgo inminente de sangrado grave. Para pacientes con recuento plaquetario $<10000/mm^3$ y sangrado no cutáneo se recomienda internación.

Tabla 6. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Opciones de primera línea

Droga de inicio	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Meprednisona	0.5 a 2 mg/kg/día	70-80%	4-14 días a semanas	$<20\%$ respuestas sostenidas fuera de <i>tratamiento</i>
Dexametasona	40 mg/día x 4 días Cada 2-4 semanas por 1-4 ciclos	60-90%	2-14 días a semanas	50% respuesta sostenida fuera de <i>tratamiento</i>
Ig EV(*)	1 g/kg/día x 2 días	65-80%	1-2 días	Costo Efecto usualmente de corta duración
Ig anti-D EV (*)	50-75 mcg/kg/ dosis (75 más eficaz)	70%	1-5 días	Paciente Rh+ y no esplenectomizado Contraindicado si PCD+ o evidencia de hemólisis

(*) En caso de contraindicación para esteroides.

Manejo del paciente adulto que no responde a 1ra. línea, que presenta efectos adversos o que recae durante la disminución o suspensión del corticoide.

Ante la falta de respuesta al tratamiento de primera línea, realizar PAMO/biopsia y considerar diagnóstico alternativo. No hay un estándar de tratamiento de segunda línea (Tabla 7). Para elegir el tratamiento de segunda línea debe considerarse el recuento de plaquetas, la etapa de la enfermedad (persistente o crónica) y la respuesta mostrada al tratamiento inicial. Una recaída tardía luego de una buena respuesta inicial autoriza a repetir el tratamiento inicial (2A). En ocasiones se podrá mantener recuentos seguros con baja dosis de (me)prednisona (<5 mg/d), si bien la toxicidad a largo plazo no está bien establecida y el uso indefinido dosis bajas de esteroides debería consensuarse con el paciente (2A). En cuanto al rituximab, algunos estudios mostraron respuesta más duradera cuando se lo utilizó post esplenectomía y cuando se lo utilizó junto con dexametasona (40 mg/d x 4 días por 1 a 3 ciclos), así como mejores respuestas en mujeres <40 años y en enfermedad <24 meses. En cuanto a los ARTPO, no hay estudios de comparación directa entre ambos. La

elección de uno u otro dependerá de preferencias del paciente y de la presencia de otras condiciones (ej., una historia de hepatopatía o cataratas o la polifarmacia van en contra de eltrombopag. El paciente anciano que vive solo, puede encontrar difícil la autoadministración de romiplostim. En caso de no respuesta a un ARTPO luego de 4 semanas de dosis máximas, se puede intentar el *switch* al otro ($\approx 1/3$ responderá).

Tabla 7. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Opciones de segunda línea

Droga de inicio	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Esplenectomía		~80%	1-56 días	PROs: amplia experiencia, costo accesible aún en sitios de bajos recursos. Respuesta inmediata. Posibilidad de cura. CONs: Mortalidad (0.3-1%). Morbilidad en 1 cada 4 (TE, infección, sepsis fulminante). Ineficaz o recaída temprana si secuestro hepático o mixto Vacunación previa(**)
Rituximab(*)	375mg/m ² /sem por 4 semanas	~ 65%	7-56 días	PROs: facilidad de uso para el hematólogo. Pocos efectos adversos. Posibilidad de remisión prolongada sin tratamiento. CONs: reacciones infusionales (habitualmente manejables). Respuesta generalmente demora semanas. Remisión a largo plazo no mayor de 25%. Reactivación viral en portadores VHB (contraindicado en hepatitis activa). Uso en PTI no aprobado por autoridad regulatoria Considerar vacunación previa(**)
ARTPO	Ver tabla 8	>80%(***)	7-28 días (E) 5-14 días (R)	PROs: RCTs, respuesta rápida y sostenida, en esplenectomizados o no. Eficacia a largo plazo ~ 45-60% CONs: cefalea, vía SC (R), dependencia (<25% podrá suspender), costo

(*) *Mejores resultados de largo plazo si se usa junto con dexametasona. Mejores resultados (o menos complicaciones) cuando se emplea post esplenectomía. La dosis está extrapolada de la empleada en otras enfermedades autoinmunes.*

(**) *Esquema similar al empleado pre-esplenectomía. La vacunación posterior al uso del rituximab mostró respuesta pobre.*

(***) *Esplenectomizados o no. El Consenso Internacional 2010 los considera una más entre las opciones de segunda línea. La guía ASH 2011 los ubica antes que rituximab cuando hay contraindicación para la esplenectomía. Pueden emplearse como terapia puente que permita demorar la esplenectomía.*

EN SEGUNDA LÍNEA; ESTE CONSENSO SUGIERE: agonistas RTPO sobre rituximab (2A). Cualquiera de ambos por sobre esplenectomía antes del año del diagnóstico (2A). En PTI crónica discutir con el paciente tratamiento médico o esplenectomía. (2B). Rituximab usar de preferencia junto con dexametasona (2B)

En pacientes con ARTPO que alcanzaron respuesta robusta y sostenida por al menos 3-6 meses, se sugiere intentar el descenso lento de la dosis buscando suspender (2B)

Tabla 8. Agonistas del RTPO: ajuste de dosis en adultos

Eltrombopag	Romiplostim
Inicial: 50 mg/día, oral.	Inicial: 3 ug/kg/semana, subcutáneo
Ajuste 25 mg cada 2 semanas. Tope 75 mg/d <50x10 ⁹ /L aumentar 75 mg/día 50-200x10 ⁹ /L seguir igual 200-400x10 ⁹ /L reducir a 25 mg/día y luego a 25 mg día por medio >400x10 ⁹ /L suspender y dar aspirina. Luego reiniciar a dosis menor. Riesgo de rebote	Ajuste 1 ug/kg cada semana. Tope 10 ug/kg <50x10 ⁹ /L aumentar 50-200x10 ⁹ /L seguir igual 200-400x10 ⁹ /L reducir de a 1 mcg/kg/semana >400x10 ⁹ /L suspender y dar aspirina. Luego reiniciar a dosis menor. Riesgo de rebote
Vigilar función hepática	

Manejo del adulto refractario (falla post esplenectomía)

Estos pacientes tienen alto riesgo de muerte por hemorragias. En casos sintomáticos o con un recuento de riesgo, discutir con el paciente las opciones de tratamiento que, en esta etapa, raramente serán curativas. Se recomienda buscar diagnósticos alternativos, así como detectar y erradicar al *H. pylori*. Puede haber respuestas transitorias a esteroides o Ig EV.

Los agonistas de RTPO mostraron una respuesta plaquetaria sostenida en >60% de los casos en seguimiento de hasta 5 años. Puede optarse por cambiar al otro ARTPO por no eficacia o efectos adversos del utilizado inicialmente.

El rituximab ofrece la posibilidad (baja) de alcanzar una remisión duradera sin tratamiento y la posibilidad de realizar retratamientos periódicos ante cada pérdida de respuesta. Ya se mencionó que rituximab mostró más respuestas duraderas cuando se utilizó post esplenectomía.

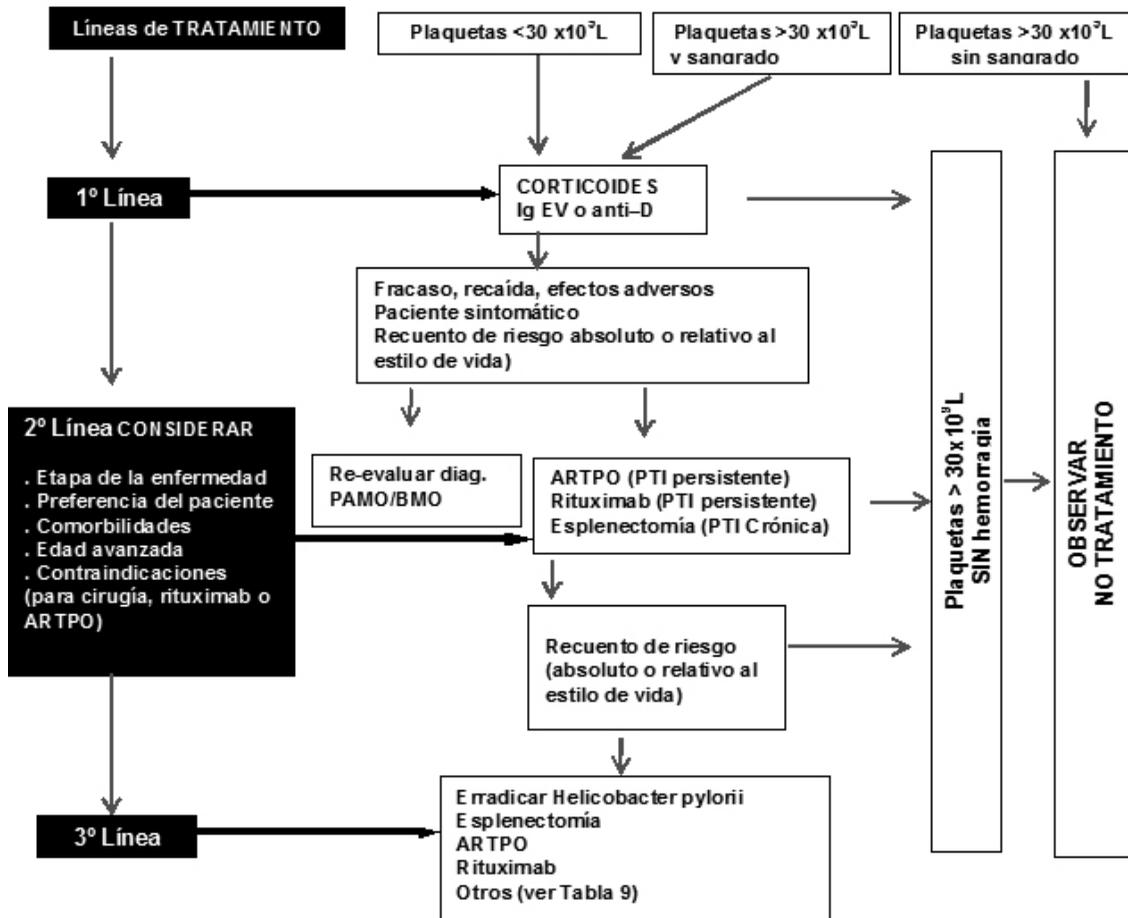
Hay una larga lista de fármacos que se han utilizado en esta etapa, especialmente en la era previa a rituximab y ARTPO. Micofenolato mofetil, dapsona y danazol parecen mostrar respuestas cercanas al 50%. Sin embargo, para otros agentes las respuestas individuales no suelen superar el 30% y diferentes toxicidades dificultan el uso prolongado. (Tabla 9)

EN PACIENTES REFRACTARIOS, ESTE CONSENSO SUGIERE: ARTPO por sobre otras opciones (2B).

Tabla 9. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Otras opciones de tercera línea

Droga	Dosis usual	Respuesta	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Danazol	400-800 mg /día	67%	4 semanas y hasta 6 meses	Alteración del hepatograma, dislipemia, virilización, amenorrea
Dapsona	75-100 mg/día	50%	3 semanas	<i>Rash</i> . Hemólisis de laboratorio (en muchos). Anemia hemolítica (en algunos). Contraindicado si existen Hb. inestables o déficit de G6FDH (varones hemicigotas)
Azatioprina	1-2 mg/kg/día (máximo 150 mg/día)	60%	1 a 6 meses	Alteración del hepatograma, Anemia, leucopenia, infección
Micofenolato mofetil	1 g 2 veces/día por 3 a 4 semanas	45-75%	4-6 semanas	Cefalea, dorsalgia, infección Menos eficaz en PTI secundaria a virus
Ciclosporina A	5 mg/kg/día por 1 semana Luego 2-3 mg/kg/día	50-80%	3 a 4 semanas	Ajustar según ciclosporinemia (100-200 ng/mL) Vigilar función renal HTA, infección
Vincristina	1-2 mg/dosis EV por semana (dosis total 6 mg)	10-75%	1 a 2 semanas	Neuropatía, constipación, flebitis infusional
Ciclofosfamida	1-2 mg/kg/día, oral 1 g/m ² pulsos EV cada 2-4 semana por 1-3 dosis	25-80%	1 semana a 4 meses	Mielosupresión, segundas neoplasias

Figura 4. Algoritmo para el tratamiento del paciente



c- Esplenectomía en pacientes pediátricos y adultos con PTI

La esplenectomía es el tratamiento más eficaz en el largo plazo (hasta 90% respuesta inicial; 70% respuesta sostenida a 5-10 años). La eficacia es menor en añosos. Las respuestas son similares entre procedimiento convencional y laparoscópico. La vía laparoscópica presenta menos complicaciones (9% vs. 12%) y menor mortalidad (0.2% vs. 1%). Excepto en caso de enfermedad severa sin respuesta a otras medidas o cuando el tratamiento altera la calidad de vida o por preferencias del paciente, se sugiere demorar la esplenectomía al menos 12 meses en niños o 6 meses en adultos.

El estudio de sobrevida plaquetaria, si está disponible, puede ser útil. Guías recientes advierten sobre la ineficacia de la esplenectomía cuando el estudio de sobrevida de plaquetas-In111 muestra captación hepática o mixta. Se ha visto que algunos pacientes con fallo a otras terapias previas, muestran plaquetas desialidadas las cuales son captadas de preferencia por el hígado.

La indicación de esplenectomía en niños presenta consideraciones especiales. La decisión deberá consensuarse entre el paciente, sus padres y el médico.

Previo a esplenectomía es imprescindible la vacunación contra gérmenes capsulados. La necesidad y las indicaciones de profilaxis antibiótica post esplenectomía son largamente discutidas, especialmente en adultos (Tabla 10).

Tabla 10. Algunas consideraciones acerca de la esplenectomía

<p>1. Vacunación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda para: H. influenzae, meningococo y neumococo, por lo menos 2 semanas previo a la esplenectomía • Vacunación antigripal 1 vez por año • Reinmunización para neumococo cada 5 años <p>2. Profilaxis antibiótica (ATB):</p> <ul style="list-style-type: none"> • El beneficio de profilaxis indefinida es incierto. El riesgo de infección tardía o sepsis fulminante en pacientes vacunados es bajo. • Profilaxis ATB: penicilina, amoxicilina (eritromicina o levofloxacina en caso de alergia) • Guías británicas recomiendan profilaxis ATB en: <ul style="list-style-type: none"> - Menores de 15 años y mayores de 50 años - Respuesta inadecuada a la vacunación antineumocócica o historia de infección grave por neumococo. • Durante al menos 2 años post esplenectomía (período de mayor riesgo de infección sistémica fulminante, en especial en pediatría.) <p>3. Otras complicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • En el corto plazo: mortalidad, sangrado, parálisis frénica, infección y tromboembolismo perioperatorios • En el largo plazo: eventración, adherencias, hipertensión pulmonar, enfermedad cardiovascular, infecciones a neumococo, sepsis fulminante • La esplenectomía por PTI presenta menos complicaciones (infecciosas, tromboembólicas, cardiovasculares) que cuando se indica por otras causas

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: consensuar la política de profilaxis antibiótica con Infectología de cada centro. Los pacientes deben ser notificados sobre el riesgo de infección y la importancia de la consulta médica inmediata ante un cuadro febril (2A). Realizar estudio de sobrevida plaquetaria siempre que fuera posible (2B)

d- Tratamiento de emergencia en pacientes pediátricos y adultos

Cuando el sangrado implica un riesgo inmediato para la vida, el órgano o un miembro (sangrado cerebral, abdominal, ocular o síndrome compartimental), y se requiere el aumento INMEDIATO del recuento de plaquetas, utilizar en forma simultánea:

- Ig EV 1g/kg por 1-2 días consecutivos
- Bolos de metilprednisolona EV por 2-3 días.
- Como esta estrategia suele demorar entre 24 y 48 hs, también transfundir concentrados plaquetarios (en pacientes adultos: 1-3 U/h o 10 U cada 4 hs y hasta 1 féresis cada 30 minutos. En pacientes pediátricos: 0,5 a 1 U/m²/hora o 2 a 4 U/m² cada 6 horas)
- Control mecánico o quirúrgico en el sitio de sangrado, si es necesario y factible (abdomen, SNC).
- Esplenectomía: será mandatoria en caso de sangrado que amerite laparotomía o neurocirugía. En otros, considerar caso por caso ante sangrado crítico persistente a pesar del tratamiento médico.
- rFVIIa 90 ug/kg ante fallo del tratamiento médico más necesidad de cirugía, sangrado en SNC no quirúrgico u otro sangrado crítico con imposibilidad de cirugía. Dado que se requiere un número mínimo de plaquetas se debe administrar junto con concentrados plaquetarios.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: triple terapia médica (Ig EV, bolos de metilprednisolona y concentrados de plaquetas). En el caso de ser necesaria la cirugía de urgencia, realizar esplenectomía previa (en caso de neurocirugía) o simultánea (en caso de laparotomía) (2A)

ESTE CONSENSO SUGIERE: rFVIIa como último recurso en casos refractarios al tratamiento anterior) (2B)

6- PTI y embarazo

La frecuencia de PTI gestacional oscila entre 1:1000 y 1:10000 embarazos. Representa el 3-5% de las plaquetopenias durante el embarazo. El diagnóstico es por exclusión de otras causas más frecuentes de trom-

bocitopenia gestacional (trombocitopenia incidental y desórdenes hipertensivos del embarazo).

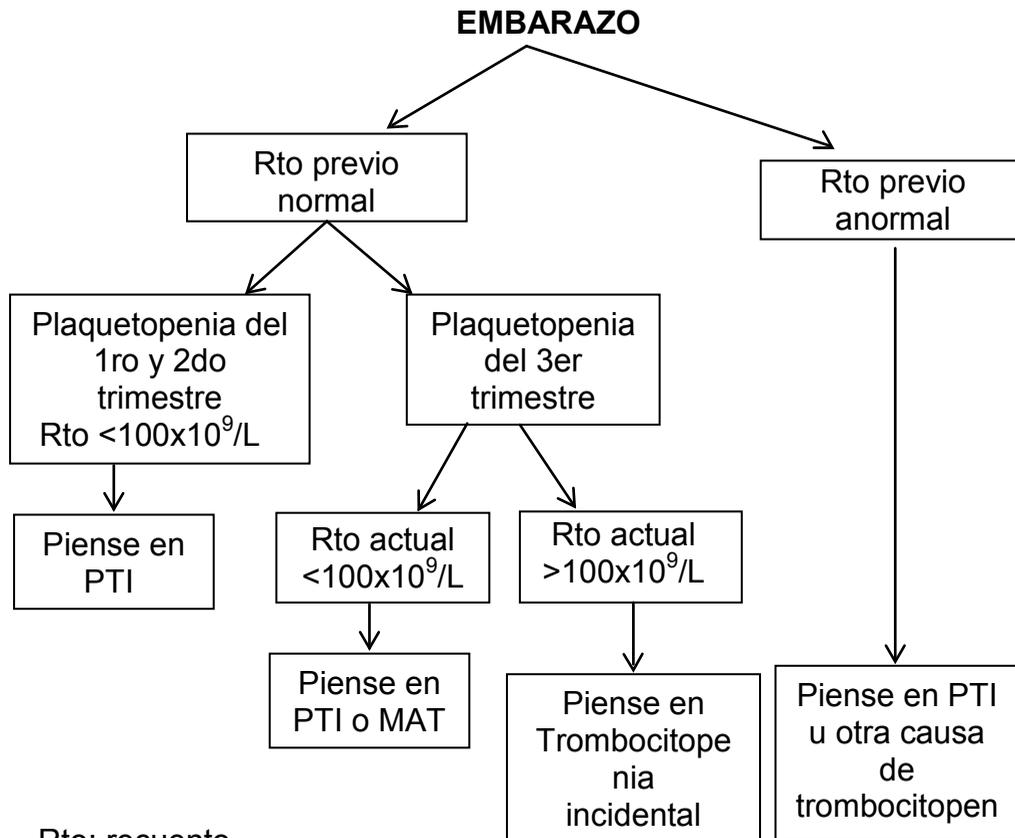
En la evaluación de una trombocitopenia gestacional (Figura 5) es importante considerar el recuento plaquetario basal previo al embarazo, el trimestre de aparición y la severidad de la plaquetopenia. El embarazo puede agravar una PTI pre existente y una historia previa de plaquetopenia que se profundiza a medida que avanza el embarazo, va en favor de PTI. La instalación precoz en una embarazada sin antecedentes, sugiere PTI, siendo ésta la causa más común de trombocitopenia del primer trimestre. En cambio, el 75% de las trombocitopenias que aparecen en el último trimestre o el parto serán dilucionales o incidentales. La aparición de una trombocitopenia en el posparto obliga a descartar síndrome HELLP (u otra microangiopatía trombótica) por medio del frotis y el perfil de coagulación.

Una trombocitopenia severa, menor a $50 \times 10^9/L$ plaquetas, sugiere PTI. La trombocitopenia incidental (5-10% de los embarazos) suele ser leve, alrededor de $100 \times 10^9/L$ y raramente por debajo de $80 \times 10^9/L$ plaquetas.

La mortalidad materna de la PTI gestacional es casi nula. La morbilidad está dada por el recuento de plaquetas al momento del parto. Como regla general, el modo de parto (vaginal o cesárea) debe decidirse según criterio obstétrico. Mientras que el parto vaginal es usualmente más seguro para la madre, no hay evidencia de que la cesárea sea más segura para el feto trombocitopénico. En caso de parto vaginal, minimizar el trauma fetal y evitar el uso de forceps o vacum.

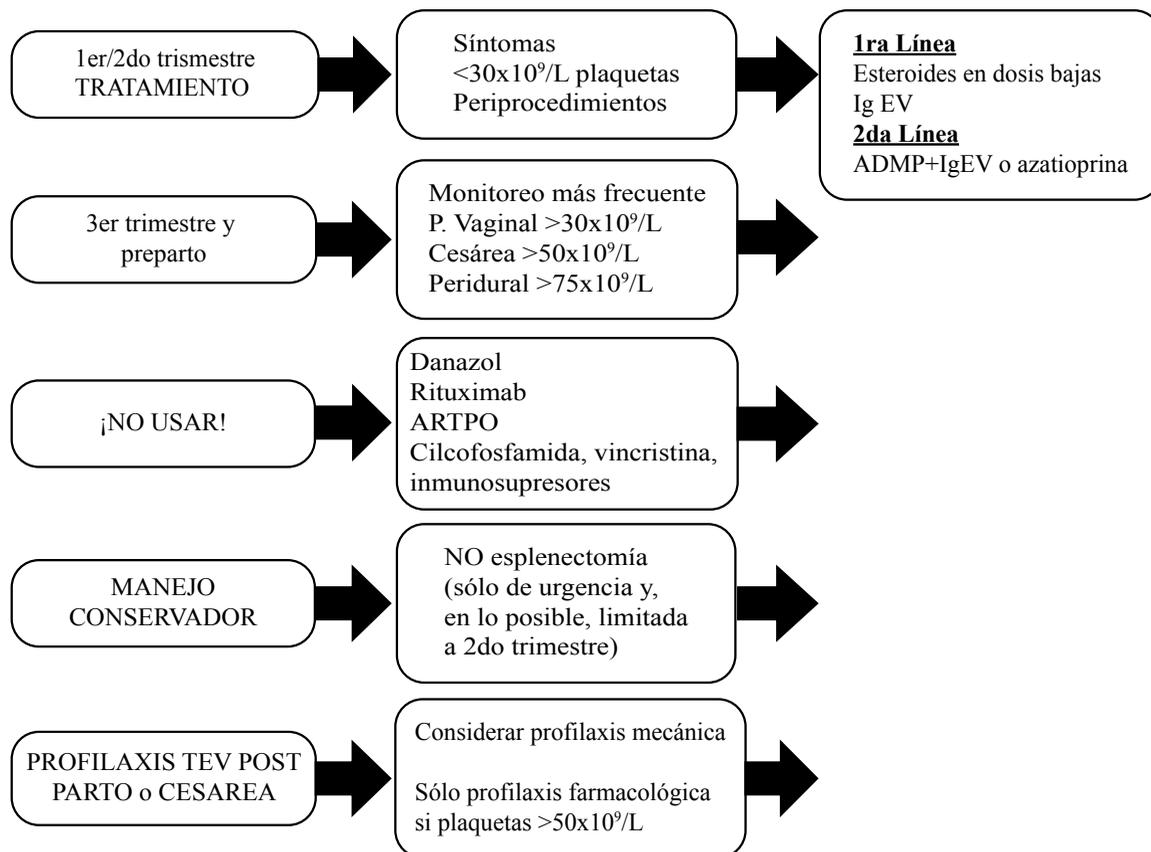
El tratamiento debe seguir pautas similares al resto de los adultos, enfatizándose el manejo conservador especialmente en el primero y segundo trimestre. (Tabla 6). El uso de corticoides durante el embarazo presenta complicaciones especiales (diabetes gestacional, hipertensión, prematuridad, abrupcio placentae) debiendo utilizarse la menor dosis útil y el menor tiempo. Las referencias sobre el uso de Ig EV anti-D en el embarazo son escasas. Está descripto el uso gestacional de rituximab así como el uso de ARTPO más allá de la semana 20. ARTPO están contraindicados en el primer trimestre. Micofenolato, danazol, ciclofosfamida y vincristina están contraindicados en el embarazo.

Figura 5. Algoritmo de diagnóstico ante una plaquetopenia en el embarazo



Rto: recuento

MAT: microangiopatía trombótica

Figura 6. Tratamiento de PTI gestacional

TEV: tromboembolismo venoso.

ADMP: altas dosis metilprednisolona

PTI y recién nacido

Este trastorno se produce tanto en hijos de madres con PTI activa diagnosticada previamente al embarazo como en las diagnosticadas durante el mismo, pero también en aquéllas aparentemente curadas ya sea por remisión espontánea o por esplenectomía.

La estimación más certera comunicada por los ensayos clínicos prospectivos de la incidencia de trombocitopenia severa (recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/L$) en hijos de madre con PTI es de 8% a 11%. El nivel más bajo de plaquetas ocurre habitualmente de 3 a 5 días después del nacimiento.

No se ha encontrado correlación entre el recuento plaquetario del neonato y factores maternos tales como recuento plaquetario, nivel de anticuerpos o antecedente de esplenectomía; sólo la historia previa de trombocitopenia neonatal severa en un hermano ES un factor predictivo importante.

Las hemorragias habitualmente son leves a moderadas. La ocurrencia de hemorragias mayores (fundamentalmente intracraneana), es inferior a 1%. La trombocitopenia puede persistir hasta los 4 meses de vida, pero el riesgo de hemorragias disminuye casi totalmente después de las 2 primeras semanas de vida.

No existe hasta la fecha ninguna guía basada en la evidencia para tratamiento estos casos.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA:**Con recuento plaquetario $> 50 \times 10^9/L$:**

- Conducta expectante y control diario x 7 días

Con recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$:

- Ecografía transcraneal para excluir tempranamente sangrado asintomático del SNC.
- Ig EV 1 gr/kg/día x 1-2 días con o sin transfusión de plaquetas irradiadas (en especial cuando plaquetas $< 30 \times 10^9/L$)

- Control periódico (frecuencia de acuerdo a evolución) durante 4 semanas
- La administración de globulina anti-D puede ser una alternativa, pero está en evaluación.

Se recomienda no aplicar vitamina K intramuscular hasta conocer el recuento plaquetario.

La lactancia no está contraindicada, aunque debería suspenderse cuando la plaquetopenia no mejora luego de unos días por la posible presencia de IgA en la leche materna. Si aun así la plaquetopenia persistiera, considerar plaquetopenias heredofamiliares.

7- PTI asociada a otras patologías

a- PTI en hepatitis por virus C

Durante el curso de HVC puede desarrollarse PTI secundaria que mejora con la terapia antiviral. El tratamiento de la HVC consiste en ribavirina e interferón, pero la trombocitopenia $<75 \times 10^9/L$ es una contraindicación relativa para la utilización de este último.

Los corticoides, el rituximab y la esplenectomía impactan sobre la inmunidad y la carga viral. En especial deberá considerarse el riesgo de infecciones oportunistas cuando no haya respuesta a HAART, la carga viral permanece elevada y los CD4 están bajos. Los ARTPO se han mostrado eficaces en aumentar el recuento plaquetario. El uso de eltrombopag se acompañó de trombosis portal en adultos con cirrosis avanzada, hepatitis crónica a virus C o hipertensión portal. Cuando la plaquetopenia se instala post HAART habrá que descartar síndrome de reconstitución inmune (IRIS) que es infrecuente y responde a esteroides

- Recomendamos:
 - o Seguimiento conjunto con hepatólogo y/o infectólogo
 - o Tratamiento antiviral si no hay contraindicación y con cuidadoso monitoreo del nivel de plaquetas.
 - o Si es necesario tratar la PTI, comenzar con Ig EV

b- PTI en infección por virus de la inmunodeficiencia humana

La infección por VIH puede acompañarse de PTI secundaria. El tratamiento antiviral puede mejorar el nivel de plaquetas. La utilización de corticoides, Ig EV e Ig anti-D han demostrado seguridad y eficacia en este escenario. La esplenectomía también es útil pero sus riesgos no han sido bien establecidos. No se conoce con certeza el efecto que puedan tener los citotóxicos, rituximab, eltrombopag y romiplostim sobre la progresión de la infección viral.

- Recomendamos:
 - o Seguimiento conjunto con infectólogo.
 - o Tratamiento antirretroviral si no hay contraindicación.
 - o Si es necesario tratar la PTI, se pueden utilizar: corticoides (cursos breves), Ig EV, Ig anti-D y esplenectomía.

c- PTI en infección por *H. pylori*

La infección por *H. pylori* puede acompañarse de PTI secundaria. La terapia de erradicación de la bacteria puede mejorar el nivel de plaquetas en aproximadamente el 50% de los adultos afectados, especialmente en aquéllos que tienen trombocitopenias leves y viven en áreas con alta prevalencia de la infección.

- Recomendamos:
 - o Realizar la detección de la infección por *H. pylori* en aquellos enfermos que más pueden beneficiarse de la terapia de erradicación, pacientes con síntomas GI y/o en no respondedores a las terapias farmacológicas de primera línea.
 - o El test de la urea en aire espirado, la detección del antígeno en materia fecal y la endoscopia son métodos más sensibles y específicos que la investigación de anticuerpos en sangre.
 - o En los enfermos en los que se demuestra la infección, comenzar terapia de erradicación.

d- Síndrome de Evans

Es una rara enfermedad caracterizada por la aparición simultánea o secuencial de anemia hemolítica autoinmune, PTI y/o neutropenia inmune. Constituye el 1%-4% de los casos inicialmente diagnosticados como PTI o anemia hemolítica autoinmune.

El 50-60% de los niños pueden superponer criterios de ALPS (síndrome linfoproliferativo autoinmune). Otras condiciones asociadas a síndrome de Evans en población pediátrica son: inmunodeficiencia común variable, post trasplante de órganos sólidos o médula ósea, exposición a fludarabina u otras drogas. La respuesta a los tratamientos usados para PTI (corticoides, Ig EV, incluso esplenectomía) es menor y frecuentemente ineficaz. Tiene una alta mortalidad, asociada a sangrado o sepsis.

En adultos el 50% de los casos de Evans son secundarios a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos e inmunodeficiencias. El manejo es similar al convencional de la PTI y se caracteriza porque, luego del tratamiento inicial, el 73% de los pacientes serán dependientes de corticoides o requerirán una segunda línea terapéutica. No se ha publicado experiencia con el uso de ARTPO. En una revisión reciente con un seguimiento de 5 años, se observó que solamente el 32% de los adultos tratados permanecía en remisión completa o parcial y que la mortalidad global era del 25%.

Bibliografía

- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA y col. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113:6511-21.
- Cines D, Kuter D, Newland A, Provan D, Sempe J. Editors. The handbook First Edition. Immune Thrombocytopenia. European School of Haematology. 2010.
- Cines D, Liebman H and Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009; 46(Suppl 2):S 2-14.
- Cuker A. Toxicities of thrombopoietic growth factors. *Semin Hematol*. 2010;47:289-98.
- Davies JM, Lewis MP, Wimperis J y col. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British standards in haematology by a working party of the haematology task force. *Br J Haematol*. 2011;155: 308-17.
- Donato H, Cedola A, Elena G, Rapetti MC, Rossi N, Ramos A y col. Comité Nacional de Hematología. Purpura trombocitopénica inmune: Guía de diagnóstico y tratamiento. *Ach Argent Pediatr*. 2010; 108: 97-102.
- Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Godeau B, Bussel J, Donato H, Elalfy M, y col. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. *Ann Hematol*. 2010; 89: 11-17.
- Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B y col on behalf of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011; 96: 1831-7.
- Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L y col. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009; 114:3167-72.
- Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;158:3-15.
- Neunert C, Lim W, Crowther M y col. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117: 4190-207.
- Provan D, Stasi R, Newland AC y col. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-86.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM y col. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113:2386-93.
- Rodeghiero F, Ruggeri M. Short and long term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Brit J Haematol*. 2012; 158:16-29.
- Tarantino MD, Bolton-Maggs PHB. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:526-34.
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85:174-80.
- Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102:4306-11.



Trombofilias

Coordinadores:

Gallo, María del Carmen
emecegallo@yahoo.com.ar

Sánchez Luceros, Analía
sanchezluceros@hematologia.anm.edu.ar

Autores:

Altuna, Diana
Ceresetto, José
Fassi, Daniel
Ferro, Hugo
Fondevila, Carlos
Giumelli, Carla
Maneyro, Alberto

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Analía Sánchez Luceros declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi y Raffo por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice:

Definición.....	239
Clasificación.....	239
A quién estudiar	239
Qué estudiar	241
Cuándo estudiar	242
Cómo estudiar	242
Para qué estudiar	243
Bibliografía recomendada.....	244

Abreviaturas

AAF	Anticuerpos antifosfolípidos
ACL	Anticuerpos anticardiolipinas
Antiβ2GPI	Anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I
AT	Antitrombina
DOACs	Anticoagulantes orales directos
FVL	Factor V Leiden
HHcy	Hiperhomocisteinemia
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
IL	Inhibidor lúpico
PC	Proteína C
PS	Proteína S
PT20210	Protrombina G20210A
RPCA	Resistencia a la proteína C activada
SAF	Síndrome antifosfolípido
TEV	Tromboembolismo venoso
TF	Trombofilia
VPP	Valor predictivo positivo

Definición

Desorden del mecanismo hemostático donde se demuestra una predisposición anormal a la trombosis. Puede manifestarse como un evento tromboembólico espontáneo o de una severidad desproporcionada al estímulo, en el territorio venoso y ocasionalmente arterial, con una tendencia variable a la recurrencia. La presencia de este factor predisponente no implica necesariamente la aparición de un evento trombótico. La enfermedad trombótica es multifactorial como resultado de la conjunción de varios factores, genéticos, ambientales y de condiciones adquiridas que determinan la expresión clínica individual.

Clasificación

Hereditarias	Adquiridas
Deficiencia de antitrombina	Síndrome antifosfolípido
Deficiencia de proteína C	
Deficiencia de proteína S	
Factor V Leiden (FVL)	
Protrombina G20210A (PT20210)	
Hiperhomocisteinemia (HHcy) / homocistinuria	Hiperhomocisteinemia (HHcy)

Deben tenerse siempre presentes enfermedades sistémicas que pueden asociarse o predisponer a eventos trombóticos: neoplasias hematológicas y no hematológicas, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, etc. Algunos tratamientos específicos también predisponen a la trombosis: l-asparaginasa, talidomida, hormonoterapia, etc. Según el riesgo trombótico asociado, se clasifican en:

Trombofilias de alto riesgo	Trombofilias de bajo riesgo
Síndrome antifosfolípido	FVL heterocigota
Deficiencia de antitrombina	PT20210 heterocigota
Deficiencia de proteína C	HHcy
Deficiencia de proteína S	
FVL homocigota	
PT20210 homocigota	
Dobles heterocigotas (FVL / PT20210) y otras trombofilias combinadas	

Existen ciertas alteraciones, como el polimorfismo del promotor del gen del PAI (inhibidor del activador del plasminógeno), la prueba de respuesta fibrinolítica a la isquemia, la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR-C677T), el aumento de los factores VII, VIII, IX, XI, polimorfismos de factor XIII, polimorfismos de glicoproteínas de la membrana plaquetaria y la lipoproteína (a), que si bien han mostrado en estudios individuales alguna relación con patología trombótica, no hay suficiente evidencia que justifique incluirlas en el algoritmo de estudio de pacientes con sospecha de trombofilia [**Grado 2A**]. Recientemente se han identificado múltiples SNPs (*single nucleotid polymorphisms*): mientras la relevancia trombótica de muchos de estos genes-candidato está aún por demostrarse, se han identificado al menos 17 de estas variantes genéticas que se asocian con TEV y que podrían explicar eventos con clínica de trombofilia y laboratorio convencional negativo, y la mayor prevalencia de eventos en miembros “sanos” de familias con trombofilia. Sin embargo, su uso clínico parece aún lejano.

A quién estudiar**A. Sujetos sintomáticos:**

1. Primer episodio de tromboembolismo venoso (TEV) espontáneo en individuo menor de 50 años.
2. Primer episodio de TEV asociado a factores de riesgo transitorio de magnitud desproporcionado al factor desencadenante en menor de 50 años [**Grado 1**].

3. TEV asociado a terapia hormonal o a embarazo y/o puerperio **[Grado 1]**.
 4. TEV recurrente espontáneo o provocado por factores de riesgo transitorios bajo tromboprolifaxis adecuada **[Grado 2A]**.
 5. TEV a cualquier edad con fuerte historia de TEV en familiares de primer grado (2 o más afectados antes de los 50 años sin causa) **[Grado 2A]**.
 6. Pacientes menores de 50 años con trombosis venosa superficial recurrente sin causa desencadenante **[Grado 2B]**.
 7. Trombosis espontánea en vena central y/o ramas de la retina en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular ni locales, en menores de 45 años **[Grado 2A]**.
 8. Trombosis venosa esplácica (síndrome de Budd Chiari, trombosis portal y mesentérica) en ausencia de factores locales precipitantes **[Grado 2A]**.
 9. Trombosis de senos venosos cerebrales sin factores loco-regionales (infecciosos, traumáticos, tumorales) **[Grado 2A]**.
 10. Pacientes con trombosis venosa espontánea de miembros superiores y/o cuello, menores de 50 años, no asociada a uso de catéter o a mecanismo compresivo **[Grado 2A]**.
 11. Pacientes con 2 o más abortos consecutivos tempranos (antes de las 10 semanas) de embarazo embrionado, sin causas genéticas **[Grado 2B]**.
 12. Pacientes con un aborto de más de 10 semanas de feto sin malformaciones y sin causa gineco-obstétrica que lo explique, o insuficiencia vascular placentaria, caracterizada por:
 - I. uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34, debidos a:
 - a) eclampsia o pre-eclampsia severa;
 - b) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria (anormalidad del test de no estrés o del doppler obstétrico sugerentes de hipoxemia, oligohidramnios, peso menor al percentil 10 para edad gestacional);
 - II. desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (abruptio placentario) **[Grado 1]**.
- No hay evidencias hasta la fecha con respecto a la utilidad del estudio de trombofilia en pacientes que presentan fallas de implantación **[Grado 1]**.
13. Pacientes con evento trombótico arterial antes de los 50 años en ausencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente con historia de tromboembolismo venoso **[Grado 2A]**.
 14. Antecedente de necrosis cutánea asociada al uso de fármacos antagonistas de la vitamina K **[Grado 2A]**.
 15. En pacientes pediátricos:
 - Neonatos con purpura fulminans **[Grado 2A]**
 - Neonatos con trombosis venosas espontáneas extensas **[Grado 2A]**
 - Niños y adolescentes con trombosis espontánea **[Grado 2A]**
 - Niños y adolescentes con trombosis recurrente **[Grado 2A]**
 - Niños y adolescentes con trombosis asociadas a factores de riesgo transitorios
 - NO relacionadas a la presencia de catéter venoso central; en estos casos se sugiere considerar el estudio previa discusión con los padres y el niño acerca del impacto de los resultados en el manejo individual y de la familia. **[Grado 2A]**

B. Sujetos asintomáticos

1. Adultos, familiares en primer grado de un sujeto con trombofilia conocida e historia de TEV (especialmente eventos espontáneos) **[Grado 2A]**.
2. Mujeres asintomáticas que intentan embarazo o requieren terapia hormonal (estrogénica), con familiares en primer grado con trombofilia conocida sintomática **[Grado 2A]**.
3. Pacientes pediátricos asintomáticos con historia familiar de trombosis a edades tempranas: Debe ser considerado el estudio en forma individual. Generalmente aplicable a pacientes adolescentes en situaciones de alto riesgo de trombosis (p. ej.: adolescentes en edad fértil que consideren el uso de tratamiento hormonal) **[Grado 2A]**.

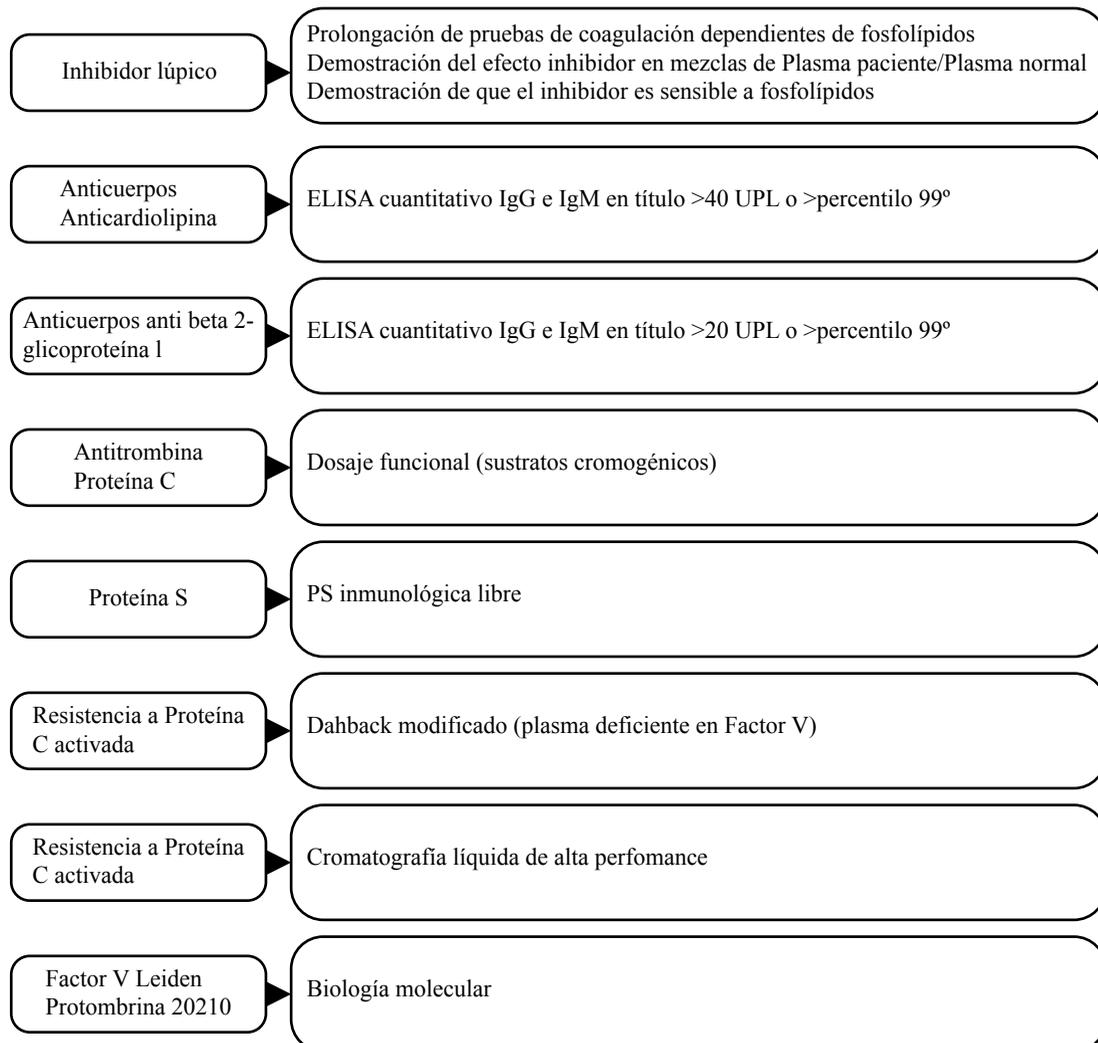
Qué estudiar

Las siguientes recomendaciones tienen nivel de evidencia 2A, salvo indicación en contrario.

A quién estudiar	Qué estudiar
<ul style="list-style-type: none"> • TEV antes de los 50 años: • Espontáneo o desproporcionado a factor desencadenante • Que ocurre bajo tromboprofilaxis adecuada • TEV con fuerte historia familiar • TEV asociado a estrogenerapia o embarazo/ puerperio 	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy
Trombosis venosa superficial recurrente sin causa antes de los 50 años	AT – PC – PS
Trombosis vena central o ramas de la retina sin factores de riesgo vascular en menores de 45 años	IL, ACL, anti-β2GPI – HHcy
Trombosis venosa esplácnica en ausencia de factores locales	AT – PC – PS [2B] ; IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – Chequeo de HPN y mutación Jak2 V617F
Trombosis senos venosos cerebrales en ausencia de factores loco-regionales	AT – PC – PS [2B] , IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy [2A] , Chequeo de HPN y mutación Jak2 V617F
TVP de miembro superior y/o cuello antes de los 50, no asociada a catéter o compresión	IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy
2 o más abortos antes de las 10 semanas de embarazo (embrionarias), en ausencia de causa genética	IL, ACL, Antiβ2GPI [2A]
Un aborto de más de 10 semanas de feto sin malformaciones y sin causa gineco-obstétrica que lo explique, o insuficiencia vascular placentaria, caracterizada por: 1) uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34, debidos a: a) eclampsia o pre-eclampsia severa; b) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria (anormalidad del test de no estrés o del doppler fetal sugerentes de hipoxemia, oligohidramnios, peso menor al percentil 10 para edad gestacional); 2) desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (<i>abruptio</i> placentario). No hay evidencias hasta la fecha con respecto a la utilidad del estudio de trombofilia en pacientes que presentan fallas de implantación	IL, ACL, Antiβ2GPI [2A] RPCA / FVL – PT20210 [3]
Pacientes con trombosis arterial antes de los 50 años, en ausencia de factores de riesgo cardiovascular	IL, ACL, Antiβ2GPI [2A] – HHcy [2B]
Necrosis cutánea asociada al uso de antagonistas de la vitamina K	PC – PS – RPCA / FVL
Neonatos con púrpura fulminans	PC – PS – RPCA / FVL
Neonatos con trombosis espontánea	PC – PS – AT
Niños y adolescentes con trombosis espontánea Niños y adolescentes con trombosis recurrente Niños y adolescentes con trombosis secundaria NO relacionada a la presencia de catéter venoso central (individualizado)	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210 De ser negativos los estudios anteriores: HHcy – lipoproteína (a)
Asintomáticos con historia familiar positiva (individualizado)	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210
Trombosis arteriales en pediatría	No hay evidencia suficiente para realizar recomendaciones en este grupo

Cuándo estudiar

Los NO	Los SÍ
<p>No en agudo (con excepción de la purpura fulminans neonatal, que debería estudiarse al diagnóstico)</p> <p>No durante la anticoagulación con dicumarínicos o heparina (excepto las determinaciones por biología molecular) o DOACs</p> <p>No hasta, al menos, 2 días de suspendida la heparina o 15 días de suspendido el dicumarínico. DOACS 2-5 días según edad y función renal. Deberá balancearse, en cada paciente, el beneficio de un resultado positivo versus el riesgo de suspender el tratamiento</p> <p>No antes de 90 días post parto</p> <p>No antes de 30 días desde la suspensión de la terapia hormonal</p>	<p>Estudiar al menos 3 meses después del evento trombótico</p> <p>Todo resultado anormal deberá confirmarse en una nueva muestra (excepto estudios de biología molecular). En el caso de AAF, deberán transcurrir al menos 12 semanas.</p> <p>En población pediátrica, los resultados deberán ser confirmados con el niño en buen estado.</p> <p>Para la interpretación de los estudios de trombofilia en pediatría deberá tenerse en cuenta el concepto de desarrollo de la hemostasia, especialmente en menores de 6 meses. La anormalidad de los resultados deberá tener en cuenta los valores medios para cada edad</p> <p>En caso de un resultado positivo de trombofilia hereditaria en población pediátrica, se debe considerar estudiar a los padres antes de afirmar el diagnóstico</p>

Cómo estudiar:

Con respecto a la proteína S, aunque la medición de la fracción libre por método inmunológico es el método de elección en la mayoría de los laboratorios, debido a la reproducibilidad de los resultados, debe tenerse presente que no detectará la deficiencia de tipo II (descenso de la actividad con niveles antigénicos norma-

les) (alrededor del 5% de las deficiencias de proteína S).

En caso de encontrar una deficiencia de AT, PC y PS, debe ser repetida para confirmar. No se debería sostener un diagnóstico basado en una determinación aislada.

Para qué estudiar

La identificación de trombofilia *permite*:

1. Identificar sujetos con más riesgo de padecer un primer evento trombótico:

- a) En especial, de evento venoso.
- b) En especial, de evento espontáneo en sitio inusual o asociado al uso de hormonas, embarazo o puerperio.
- c) En especial, en sujetos familiares de un probando que haya tenido TEV

2. Identificar a algunos sujetos con mayor riesgo de recurrencia luego de suspendido el tratamiento anticoagulante inicial.

El mayor VPP se da en familias que muestran cosegregación entre recurrencia y portación. También en caso de trombosis espontánea en portadores de AAF y en deficitarios de AT, en especial cuando los niveles residuales son muy bajos. Estos sujetos califican para anticoagulación indefinida. Se ha publicado un mayor riesgo de recurrencia durante los 2 primeros años de un evento espontáneo en sujetos deficitarios de otros inhibidores naturales (proteína C y S) o FVL y PT20210 homocigota.

En cambio, no sería de utilidad en caso de trombosis asociadas a un factor de riesgo transitorio.

Luego de un primer evento espontáneo, el impacto sobre la recurrencia de un resultado de trombofilia positivo podría ser mayor en sujetos que no muestren trombosis residual por ecografía y que no presenten niveles aumentados de FVIIIc o de dímero D al mes de suspender el tratamiento anticoagulante.

3. Identificar sujetos que ameriten el uso de profilaxis del TEV que, de otro modo, no hubieran calificado para recibirla:

- a) Portadoras durante el puerperio (todas las trombofilias)
- b) Portadoras durante TODO el embarazo (TF de alto riesgo y TF de bajo riesgo cuando se combinan con otros factores de riesgo)
- c) Portadoras que serán sometidas a técnicas de reproducción asistida que impliquen estimulación hormonal
- d) Cirugía en <40 años, o sometidos a anestesia general de menos de media hora o procedimientos menores. Probablemente sólo válido en familias con historia de trombosis y un defecto conocido y sólo para AT, PC, PS y factor V Leiden homocigota.
- e) Individuos portadores que realizan viajes asociados con inmovilidad prolongada.
- f) Profilaxis primaria indefinida en portadores: esta conducta no es costo/eficaz, excepto, tal vez, en familias que muestren cosegregación del fenotipo con la aparición de eventos clínicos graves o fatales.

4. Favorecer conductas que eviten riesgo de trombosis

Evitar uso de anticoncepción hormonal o terapia de remplazo hormonal. No habría riesgo con la denominada “píldora del día después”

La identificación de trombofilia **no permite**:

1. Predecir cuándo se producirá el primer evento en un portador asintomático.

Aún durante períodos de alto riesgo (inmovilidad, trauma, embarazo) el VPP de un estudio anormal para FVL, PT20210 o FVIII es bajo. Más del 50% de los eventos será espontáneo y por lo tanto inevitable para cualquier medida de prevención.

2. Identificar con certeza sujetos con riesgo de recurrencia luego de un primer evento espontáneo o secundario

3. Identificar sujetos con diferente riesgo de mortalidad.

La identificación de trombofilia **no amerita**:

1. Modificar el tratamiento anticoagulante inicial:

- a) Aun en déficit de AT. Sin embargo, conocer el status deficitario podría ser de ayuda para indicar concentrado de AT en lugar de heparina en ciertas condiciones (peri cirugía o parto), o para considerar la eventual medición de actividad anti factor Xa en pacientes que reciben heparinas de bajo peso molecular.
- b) En déficit de PC o PS, en la medida que comiencen con heparina o heparina + dicumarínicos
- c) En SAF. El RIN terapéutico es el habitual de 2 a 3. Sin embargo, existen casos infrecuentes donde el AAF interfiere con la determinación del tiempo de protrombina. Estos casos deberán ser controlados con

una tromboplastina insensible al AAF o por determinación de FII o FX por sustrato cromogénico.

2. Modificar la profilaxis habitual para TEV en aquel paciente que, de todos modos, la hubiera merecido.

La intensidad de la profilaxis, así como la duración, son similares al paciente sin trombofilia.

En pediatría, la identificación de trombofilia *implica*:

1. Manejo del TEV en agudo y excepciones igual que en el adulto
2. Duración de anticoagulación: las guías de anticoagulación pediátricas son extrapoladas de estudios en adultos. Se desconoce la duración óptima de la terapia anticoagulante, así como la influencia de la trombofilia en la duración de la misma.
3. El estudio de trombofilia identifica ciertos pacientes con alto riesgo de recurrencia que podrían beneficiarse de una anticoagulación prolongada. Las Guías del ACCP 2012 sugieren que el manejo de la anticoagulación (duración e intensidad) debe ser independiente de la presencia de trombofilia.
4. La identificación de una trombofilia podría llevar a indicar profilaxis en pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de trombosis a edad temprana y trombofilia de alto riesgo.

Bibliografía

- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2) (Suppl).
- Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical Guidelines for heritable thrombophilia. Br J Haematol. 2010; 149: 209-220.
- Calhoun M, Ross C, Pounder E et al. High prevalence of thrombophilic traits in children with family history of thromboembolism. J Pediatr. 2010; 157: 485-9.
- Favalaro E, McDonald D, Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good the bad and the ugly. Semin Thromb Hemost. 2009; 35: 695-710.
- Holzhauer S, Goldenberg N, Junker R et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and familial risk of thromboembolism: An observational study. Blood. 2012; 120(7): 1510-1515.
- Jean M, Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2017; 377:1177-87.
- Manco-Johnson M, Grabowski E, Hellgreen M et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of Scientific and Standardization Committee of International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Thromb Haemost. 2002; 88(1): 155-6.
- Margetic S. Diagnostic algorithm for thrombophilia screening. Clin Chem Lab Med. 2010; 48(suppl 1): s27-s39.
- Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? Br J Haematol. 2008; 143: 321-335.
- Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. J Thromb Thrombolysis. 2011; 31: 275-281.
- Middeldorp, S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. American Society of Hematology. Educational Program, Hematology. 2016; 1-9.
- Nicolaides A, Breddin H, Carpenter P et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol. 2005; 24(1): 1-26.
- Pernod G, Biron Andreani C, Morange P et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French Consensus Guideline. Journal Des Maladies Vasculaires. 2009; 34: 156-203.
- Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when and why? Hematology. 2008: 228-235.
- Stegnar M. Thrombophilia screening-At the right time, for the right patient, with a good reason. Clin Chem Lab Med. 2010; 48(suppl 1): s105-s113.
- Stevens SM, Woller SC, Bauer K et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41:154-164.
- Tormene D, Gavasso S, Rossetto V et al. Thrombosis and Thrombophilia in Children: A Systematic Review. Semin Thromb Hemost. 2006; 32: 724-8.
- Tréguouët DA, Morange PM. What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next generation sequencing technologies. Br J Haematol. 2018; 180:335-345.

Trombofilia y embarazo



Coordinadores:

Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Gallo, María del Carmen
emecegallo@yahoo.com.ar

Autores:

Ceresetto, José
Fedele, José Luis
Maneyro, Alberto

Declaración de conflictos de interés:

El Dr José Luis Fedele declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de actividades educativas y por consultorías / asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Consideraciones generales.....	247
Complicaciones gestacionales	247
Trombofilias congénitas.....	247
Criterios diagnósticos de SAF (ISTH).....	247
Clínicos	247
Bioquímicos	248
Prevalencia TEV en embarazo.....	248
Recomendaciones de estudio en complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia	248
Recomendaciones de manejo terapéutico según categorías de riesgo de TEV en trombofilia hereditaria y adquirida.....	248
Recomendaciones de manejo terapéutico en mujeres con complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia hereditaria y adquirida	249
Recomendaciones de dosis de antitrombóticos.....	249
Bibliografía	250

Abreviaturas

SAF	Síndrome antifosfolípido
AB:	Aborto
FVL	Factor V Leiden
PC	Proteína C
PS	Proteína S
AT	Antitrombina
FVIII	Factor VIII
FvW	Factor von Willebrand
TEV	Tromboembolismo Venoso
LAC	Anticoagulante lúpico
Ac-ACL	Anticuerpos anticardiolipina
Ac-Anti B2GP1	Anticuerpos anti β 2 Glicoproteína 1
ISTH	International Society of Thrombosis & Haemostasis
HNF	Heparina no fraccionada
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
RCIU	Retardo del crecimiento intrauterino
PAI-1	inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
MTHFR	metilen-tetrahidrofolato reductasa
SC	subcutánea

Consideraciones generales

Trombofilia: desorden de la hemostasia que implica una predisposición al desarrollo de trombosis arteriales y/o venosas y/o complicaciones gestacionales.

Complicaciones gestacionales:

- Pérdidas de embarazos tempranas (antes de la semana 10 o embrionarias) y tardías (>10 semanas ó fetales)
- *Enfermedad isquémica placentaria:* insuficiencia placentaria

Embarazo como situación trombofílica: los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo llevan a un estado de hipercoagulabilidad, debido al aumento de factores de coagulación como fibrinógeno, FVIII, FvW y el descenso de los inhibidores (en particular la fracción libre de PS)

- Cambios mecánicos en relación al flujo venoso contribuyen también a la predisposición a TEV en el embarazo.
- Factores genéticos, endócrinos, inmunológicos, anatómicos, infecciosos, hematológicos son causas conocidas de pérdidas gestacionales recurrentes. Un alto porcentaje (> 50%) son de causa desconocida.
- AB recurrentes: 15% de todos los embarazos normales terminan en AB. 5% recurren al menos una vez. 1% tienen 3 o más pérdidas.
- Los AB tempranos corresponden a cromosomopatías en un 70-80% de los casos. De los restantes, 50% tiene causa identificable (infecciosa, endócrina, anatómica, etc.). En el otro 50%, caracterizado históricamente como de causa inaparente, la mitad podría corresponder a causas hematológicas.
- No hay datos concluyentes en relación a los déficits de inhibidores naturales y pérdidas de embarazos por la escasa prevalencia de dichos déficits. Hay escasa relación entre éstos y pérdidas tempranas y es más fuerte la asociación para pérdidas tardías (sobretudo > 20 semanas).

Trombofilias congénitas

- Déficit de PS
- Déficit de PC
- FVL
- PT20210
- Déficit de AT

- Se demostró una asociación más contundente para AB tardíos y factor V Leiden, mientras que para la mutación de la protrombina G20210A (PT20210) la asociación es más fuerte para pérdidas tempranas.
- El déficit de AT y la hiperhomocisteinemia estarían asociados a desprendimiento normoplacentario.
- 40% de las pre-eclampsias tiene algún factor trombofílico positivo de base (FVL: 2,5%).
- RCIU estaría más relacionado a FVL, PT20210 y PS.

Trombofilias adquiridas

- SAF (LAC, Ac-ACL, Ac-Anti-β₂GPI de acuerdo a criterios de ISTH)
- Hiperhomocisteinemia

Criterios diagnósticos de SAF (ISTH):

Clínicos:

- a. Una o más muertes de fetos morfológicamente normales a partir de la semana 10 inclusive.
- b. Uno o más prematuros de menos de 34 semanas, asociados a pre-eclampsia/eclampsia severa o insuficiencia placentaria documentada
- c. Tres o más pérdidas de embarazos de menos de 10 semanas, habiéndose descartado causas anatómicas maternas, hormonales maternas y genéticas maternas o paternas.
- d. Cualquiera de los siguientes signos de insuficiencia placentaria: sufrimiento fetal hipóxico diagnosticado

por medio del Non/Stress test; anormalidades en el estudio Doppler sugestivas de hipoxia fetal (notch o alteraciones de la presión en la arteria umbilical); oligoamnios; RCIU (percentil menor a 10% a cualquier edad de gestación).

Bioquímicos:

- Ac-ACL positivos por ELISA, en títulos medios o altos, de isotipo IgG o IgM, en 2 o más oportunidades, separadas por 12 semanas como mínimo o 5 años como máximo, una de otra, o
- Anti- β_2 GPI reiteradamente positivos por ELISA, en títulos medios o altos, de isotipo IgG o IgM, en 2 o más oportunidades, separadas por 12 semanas como mínimo o 5 años como máximo una de otra, o
- LAC diagnosticado de acuerdo a las Guías de la ISTH en 2 oportunidades, separadas como mínimo de 12 semanas mínimo o 5 años como máximo una de la otra.

Los datos más concluyentes y avalados por la evidencia científica son los que se relacionan complicaciones gestacionales asociadas a SAF. El LAC es más específico que Ac-ACL o Anti- β_2 GPI. La triple positividad tiene mayor riesgo trombótico y/o de complicaciones obstétricas que cada uno de ellos por separado, aunque la simple positividad en las complicaciones gestacionales también debería ser considerada en ausencia de otras causas que las justifiquen.

Trombofilia y Embarazo. Prevalencia TEV en embarazo

Factor trombofilico	% Embarazo	% Población general
FVL heterocigota	2,1 (0,7-4,9)	0,5 (0,1-1,3)
PT20210 heterocigota	2,3 (0,8-5,3)	0,4 (0,1-1,1)
Déficits de AT-PC-PS	4,1 (1,7-8,3)	1,5 (0,7-2,8)

Recomendaciones de estudio en complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia

- Recomendamos **NO** solicitar mutación del PAI-1, mutación MTHFR o alteración del mecanismo fibrinolítico en mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes (2A)
- Recomendamos **NO** considerar como factores trombofilicos a la elevación de factores de la coagulación debido al aumento fisiológico de muchos de ellos durante el embarazo (p ej. resistencia a la proteína C activada adquirida sin FVL, por aumento de factor VIII). Por eso, debe evitarse su dosaje en el transcurso del mismo como *screening* de trombofilia.
- El estudio de las trombofilias permitiría identificar individuos que ameriten el uso de profilaxis del TEV que, de otro modo, no hubieran calificado para recibirla. Todas las situaciones son evidencia (2A) p.ej.:
 - Portadoras durante el puerperio (para todas las trombofilias)
 - Portadoras durante último trimestre del embarazo
 - Portadoras durante TODO el embarazo (sólo para trombofilias de alto riesgo)
 - Portadoras que serán sometidas a técnicas de reproducción asistida QUE IMPLIQUEN ESTIMULACIÓN HORMONAL. No hay suficiente evidencia para estudiar trombofilias en las otras mujeres con fallas reiteradas de implantación. Algunos autores las asocian con SAF.
 - Fallas de implantación y trombofilia hereditaria: no hay evidencias suficientes por lo que no recomendamos su estudio. Son cada vez más las consultas para estudiar trombofilias en este contexto, la falta de evidencia nos induce a adaptarnos a cada situación particular.

Recomendaciones de manejo terapéutico según categorías de riesgo de TEV en trombofilia hereditaria y adquirida

Alto: SAF, FVL homocigota, PT20210 homocigota, deficiencias combinadas heterocigotas para ambos, déficit de AT, cualquier trombofilia + historia de TEV. Conducta: bajas dosis de HNF o HBPM anteparto y 4-6 semanas post-parto.

Intermedio: trombofilias de bajo riesgo con fuerte historia familiar de TEV. Conducta: dosis profilácticas de HNF o HBPM anteparto y 4-6 semanas post-parto.

Bajo: FVL heterocigota, PT20210 heterocigota, deficiencia de PC o PS sin historia familiar de TEV.

Conducta: supervisión clínica ante-parto y dosis profilácticas de HNF o HBPM 4 a 6 semanas post-parto.

Si bien no hay evidencia de que la HBPM sea mejor que la HNF, se recomienda el uso de la primera ya que tiene mejor perfil farmacocinético y mayores facilidades de uso.

Recomendaciones de manejo terapéutico en mujeres con complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia hereditaria y adquirida

Trombofilia Hereditaria: hay menos evidencia que con el SAF

- Mujeres con 2 o más abortos de menos de 10 semanas con presencia de SAF: HNF a dosis intermedias o HBPM a dosis profilácticas y AAS a dosis de 75-100 mg/día durante todo el embarazo (IB).
- Mujeres con 2 o más abortos de menos de 10 semanas sin trombofilia hereditaria y sin SAF: no administrar tratamiento antitrombótico (IB).
- Mujeres con 1 aborto después de la semana 10 y presencia de SAF: HNF a dosis intermedia o HBPM a dosis profilácticas y AAS a dosis de 75-100 mg/día durante todo el embarazo (IB).
- Mujeres con SAF refractario a heparina y AAS: el manejo es controvertido. Las opciones de 2° línea son: hidroxiclороquina y/o corticoides. La hidroxiclороquina puede ser la mejor opción, especialmente en pacientes con criterios de LES. En segundo lugar los corticoides (a bajas dosis) serían de utilidad, aún con el riesgo de los efectos secundarios de los mismos durante el embarazo. Destacamos que se encuentra en fase experimental el uso de IgIV y plasmaféresis, aún no aprobados en esta indicación.
- Mujeres con aborto temprano y presencia de FVL o PT20210: la recomendación del panel es no indicar tratamiento, dado la escasa evidencia en la literatura (2A); debería discutirse en forma personalizada riesgos/beneficios acorde a la situación particular y demanda de las pacientes (que muchas veces vienen “instruidas” por otros colegas).
- Mujeres con pérdidas tardías y presencia de FVL o PT20210: se indica HBPM a dosis profilácticas (2A). No hay evidencias suficientes para asociarla a AAS.
- Mujeres con antecedentes de HELLP: no se recomiendan estudios de trombofilia hereditaria y se tratan preventivamente con AAS a partir del segundo trimestre. Algunos reportes encontraron asociación con anticuerpos antifosfolípidos sin evidencia suficiente aún.
- Mujeres que d

Recomendaciones de dosis de antitrombóticos

- Dosis profilácticas recomendadas de HNF: 5000 UI cada 12 hs, SC o heparina cálcica 7500 UI cada 12 hs (menor inóculo con menos efectos adversos locales).
- Recordar la posibilidad de osteoporosis y fracturas con su uso prolongado.
- HBPM SC en dosis profiláctica: 0,4 ml/día (nadroparina)/40 mg/día (enoxaparina). No se recomiendan dos dosis diarias ni el aumento de las dosis por falta de evidencia de beneficio terapéutico según el estudio LIVENOX (2A).
- El monitoreo rutinario es discutido (aumento de la depuración de heparina, aumento del volumen de distribución, cambios en niveles de factores procoagulantes).
- Profilaxis desde el diagnóstico de embarazo hasta al menos la semana 36. El manejo peri-parto deberá consensuarse con el equipo (Obstetricia, Anestesia).

Bibliografía

- McNamee K, D Feroza, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Curr Opin ObstetGynecol.* 2012;24: 229-234.
- Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G et al. Comparative evidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014; 123 (3): 404-413.
- Greer I A, Brenner B, Gris J-C. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? *Br J Haematol.* 2014 doi:10.1111/bjh.12813
- Arnout J. Antiphospholipid Syndrome: Diagnostic Aspects of Lupus Anticoagulants Thrombosis and Haemostasis. 2001;86: 83-91.
- Ware Branch D, Gibson M, Silver R. Recurrent Miscarriage *N Engl J Med.* 363;18 Oct 28, 2010.
- G de Jong P, Goddijn M, Middeldorp S. Testing for Inherited Thrombophilia in Recurrent Miscarriage. *Semin Repro Med.* 2011;29:450-547.
- Keeling D, Mackie I, Moore G, Greer I, Greaves M and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Hematol.* 2012, 157, 47-48.
- Mantha S, Bauer K, Zwicker I. Low molecular heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. *JTH.* 8: 263-268.
- Gallo M, Sánchez Luceros A, Altuna D, Ceresetto J, Fassi D, Ferro H, Fondevila C, Giumelli C, Maneyro A y Viñuales. S. Guías de diagnóstico y tratamiento 2013 de la SAH: Trombofilias.
- Battinelli E, Marshall A, Connors J. The role of Thrombophilia in pregnancy. Review article. *Thrombosis.* ID516420, 2013.

Manejo de antiplaquetarios en la práctica diaria: sangrados digestivo y cerebral, procedimientos y cirugías



Coordinadores:

Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Pastoriza, Sebastián
sebapastoriza@hotmail.com

Autores:

Fondevila, Carlos
Molnar, Soledad
Pujol, Marcelo

Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2017.

Declaración de conflictos de interés:

El Dr Daniel Fassi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	253
Mecanismo de acción, vida media y tiempo de suspensión de los antiplaquetarios.....	253
Indicaciones actuales de los antiplaquetarios	254
Lugar del laboratorio.....	254
Medidas generales de prevención y de manejo del sangrado:	255
Procedimientos electivos	257
Procedimientos de urgencia	258
Conducta ante procedimientos y situaciones especiales: sangrado cerebral, sangrado digestivo, oftalmología, odontología, endoscopías, anestesia regional, coagulopatías hereditarias	258
Bibliografía	265

Introducción

Las drogas antiagregantes plaquetarias son utilizadas para el tratamiento y prevención primaria y secundaria de enfermedades isquémicas del árbol vascular arterial dentro de las cuales se incluyen: enfermedad arterial coronaria (EAC), accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad arterial periférica (EAP).

Dependiendo del tipo y severidad de la enfermedad arterial, el estándar de cuidado para episodios trombóticos abarca, tanto conductas farmacológicas como revascularización por intervención coronaria percutánea (ICP), o conducta quirúrgica de implantación de bypass vascular. En todos los casos diferentes regímenes de drogas antiplaquetarias son usados para prevenir la reoclusión.

Esta revisión se referirá al manejo de la antiagregación previo y posterior a diferentes procedimientos invasivos y cirugías como también sangrados digestivo y cerebral.

Mecanismo de acción, vida media y tiempo de suspensión de los antiplaquetarios

Ver Tabla 1

Tabla 1. Mecanismo de acción, vida media y tiempo de suspensión sugerido para los diferentes antiagregantes plaquetarios

Mecanismo de acción	Droga	Vía administración	Vida media	Pico de acción antiplaquetaria	Duración del efecto antiplaquetario	Tiempo de interrupción recomendado ante un procedimiento invasivo
Inhibición de la síntesis TXA2	AAS	Oral	15-20 min	30 minutos	7 días	3 días*
	AINEs	Oral		Variable	1-7 días	2 vidas medias
Bloqueo receptor P2Y12	Ticlopidina	Oral		3-7 días	10 días	7 días
	Clopidogrel	Oral	8 hs	2-4 horas (c/ dosis carga)	7 días	5 días
	Prasugrel	Oral	7 hs	1-2 horas	10 días	5-7 días
	Ticagrelor	Oral	6-12 hs	2-3 hs	5 días	3-5 días
Bloqueo reversible receptor IIb/IIIa	Abciximab	EV	12 hs	<10 minutos	24-48 hs	12 horas
	Tirofiban	EV	2 hs	10-30 minutos	8-12 hs	4-6 horas
	Epifitabide	EV	2 hs	<10 minutos	8-12 hs	6-8 horas
Incremento AMPc	Dipiridamol	Oral	10 hs	2-3 horas	24 hs	24 hs
Activación reversible de adenilciclase						
Inhibición reversible de fosfodiesterasa	Cilostazol	Oral	10 hs	2-4 horas	12-48 hs	48 hs

*Se recomiendan 3 días en pacientes que reciban 81-100 mg AAS y bajo riesgo hemorrágico del procedimiento. El efecto de AAS durará hasta que se produzca el normal recambio de la población plaquetaria, proceso que dura unos 10 días (diariamente se recambia aproximadamente el 10-12% de la población plaquetaria)

Indicaciones actuales de los antiplaquetarios

Ver Tabla 2

Tabla 2. Principales indicaciones del tratamiento antiagregante plaquetario

	Tratamiento de mantenimiento	Duración ¹
Profilaxis primaria		
Enfermedad coronaria	AAS 100 mg	
Diabetes tipo 2	AAS 100 mg	
Mieloproliferativos crónicos Phi neg (P. Vera, T. esencial)	AAS 100 mg	
Obstrucción carotídea asintomática	AAS 100 mg Clopidogrel 75 mg en intolerantes	
Profilaxis secundaria		
SCA con o sin elevación del ST	AAS 100mg + Clopidogrel 75 AAS 100 mg	Primeros 12 meses
Enfermedad coronaria crónica estable	AAS 100 mg	
ICP Stent convencional	AAS 100 + Clopi 75 o Tica 90 mg c/12hs AAS 100	30-90 días
Stent farmacoactivo	AAS 100 + Clopi 75 o Tica 90 mg c/12hs AAS 100	1ra. gen al menos 12 m 2da. gen. al menos 6 m
ACV o AIT No cardioembólico o cardioembólico con contraindicación para anticoagulación	AAS 100-300 mg o AAS 50-75 mg/día + Dip 200 mg c/12 hs o clopidogrel 75 mg	
Arteriopatía periférica	AAS 100 mg o Clopidogrel 75 mg	
Estenosis carotídea (+/- endarterectomía)	Cilostazol 100 mg c/12 hs (en sintomáticos a pesar de lo anterior) Aspirina 100 mg	
Prótesis valvular cardíaca: Biológica sin factores de riesgo	AAS 100-300 mg	
Mecánica con factores de riesgo	AAS 100 mg o Dipyridamol 100 mg c/8hs	(como coadyuvante de dicumarínicos)
Fibrilación auricular y contraindicación para anticoagular	Aspirina 75-325 mg o AAS 75-100 + clopidogrel 75	Mientras presente la contraindicación
Tromboembolismo venoso no provocado no bajo anticoagulación indefinida	Aspirina 100	2 a 4 años

¹ indefinida excepto cuando se indique algo diferente**Lugar del laboratorio: pruebas de función plaquetaria**

Así como en pacientes portadores de stent coronario no está recomendado el uso de pruebas que midan la respuesta a antiplaquetarios (bedside o agregometría por transmitancia de luz) para monitorear o modificar el tratamiento antiagregante, tampoco se recomienda realizar de rutina ningún test preoperatorio para monitorizar el efecto residual de los antiplaquetarios. La asociación con sangrado operatorio es inconstante por lo cual la sensibilidad de estas pruebas de laboratorio para predecir el riesgo de hemorragia es baja.

Además, la utilidad de cada método está limitada a un solo antiplaquetario.

En el caso de disponerse de alguna de estas pruebas, un resultado normal aseguraría la ausencia de inhibición plaquetaria significativa, lo cual puede tomarse como un reaseguro en procedimientos o situaciones de alto riesgo hemorrágico.

☀ **En principio, consideramos que las pruebas de función plaquetaria tienen poco o ningún lugar dentro de las pruebas de rutina. Podrían considerarse en procedimientos de alto riesgo de sangrado, en casos con tiempo de suspensión insuficiente, para decidir tratamiento hemostático.**

Medidas generales de prevención y de manejo del sangrado previo a procedimientos invasivos

Los antiplaquetarios tienen una vida media corta pero un efecto biológico prolongado, muchas veces irreversible. Carecemos de agentes de reversión específicos. La prevención del sangrado se basa, fundamentalmente, en un tiempo suficiente de suspensión. El tratamiento se basará en medidas generales que incluyen la suspensión del antiplaquetario y de otros anticoagulantes. Los agentes hemostáticos ofrecen beneficios limitados y con evidencia mayoritariamente obtenida “ex vivo”. La transfusión de concentrados plaquetarios conlleva un riesgo biológico y de trombosis que obliga a balancear el riesgo/beneficio en cada ocasión (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Prevención y manejo del sangrado. Medidas generales no farmacológicas

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Resucitación (soporte hemodinámico y transporte de O₂) - Identificar y tratar el sitio de sangrado (cirugía, arterio-embolización, endoscopia, métodos mecánicos) - Considerar la suspensión del antiplaquetario y de todo otro agente antitrombótico - Documentar última dosis (cantidad y tiempo) - Vida media del antiplaquetario (irrelevante si se trata de AP de unión irreversible) - Presencia de insuficiencia renal o hepática - Laboratorio (hemograma, TP, APTT, fibrinógeno, plaquetas, función renal) - Pruebas específicas de función plaquetaria (si disponibles y tiempo de suspensión corto) |
|---|

Tabla 4. Prevención y manejo del sangrado. Medidas específicas para mejorar la hemostasia

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Antídotos: no disponibles. El mejor antídoto: esperar a que desaparezca la droga (cada día se recuperan 10-12% de las plaquetas) - DDAVP (desmopresina) podría ser útil en aspirinizados. Datos contradictorios para clopidogrel. Relativamente contraindicada en enfermedad cardiovascular. - Concentrados plaquetarios: abciximab, ticagrelor y clopidogrel requieren dosis altas. Evitar transfundir cuando aún haya antiplaquetario circulando (aspirina 2 hs; clopidogrel 6-8 hs; abciximab y ticagrelor 12 hs). La transfusión de plaquetas sólo deberá considerarse ante sangrado activo y no en forma preventiva. |
|---|

En situaciones de alto riesgo trombotico, y en especial cuando el sitio de sangrado es identificable y tratable, podrá evitarse la suspensión del antiplaquetario, en tanto se logre la detención del sangrado (por ej., un sangrado digestivo que pudo ser solucionado con procedimientos endoscópicos).

El riesgo de sangrado de un procedimiento depende de factores del paciente, del tipo de procedimiento y del sitio operatorio. (Tabla 5, 6, 7). Los procedimientos menores y las intervenciones/sitios con bajo riesgo de sangrado podrán realizarse sin la suspensión del/los antiplaquetarios.

En las diferentes situaciones el manejo deberá ser multidisciplinario involucrando hematólogos, anestesiólogos, cardiólogos y los diferentes especialistas según el sitio a intervenir.

Tabla 5. Riesgo de sangrado. Factores que dependen del paciente

• Historia de sangrado previo
• Anticoagulación oral. Doble antiagregación
• Sexo femenino
• Edad avanzada
• Bajo peso
• Falla renal o hepática
• Anemia
• AINEs y esteroides

Tabla 6. Procedimientos con bajo riesgo de sangrado

Exodoncia simple
Biopsia o extirpación de cáncer de piel. Biopsia mama, tiroides, vejiga
Biopsia ganglionar, adenectomía
Artroscopía
VEDA, VCC sin biopsia, enteroscopia, stent biliar/pancreático sin esfinterotomía, ecoendoscopia sin punción biopsia
Angiografía, angioplastia, remoción catéter venoso central
Cirugía abdominal (hernioplastia, colecistectomía, histerectomía)
Cirugía de túnel carpiano
Cirugía de hidrocele
Cirugía ocular (cataratas u otra del segmento anterior)
Cirugía de hombro, pie, mano

Tabla 7. Procedimientos y sitios con alto riesgo hemorrágico

Procedimientos habitualmente sangrantes
Urogenitales (RTUP, prostatectomía abdominal, cistectomía, nefrectomía)
Cirugía vascular, endarterectomía carotídea, cirugía de aorta, CCV mayor con bomba extracorpórea
Cirugía mayor con mucho tejido expuesto, despegamiento extenso o gran superficie cruenta (oncológica, reconstructiva, articular de cadera, rodilla o fémur proximal, quemaduras >15%)
Sitios muy vascularizados (hígado, bazo, riñón), resección hepática, duodeno-pancreatectomía o intestinal c/anastomosis
Campo operatorio grande
Imposibilidad de suturar o comprimir
Sitios donde un mínimo sangrado tendría consecuencias graves
Intracraneal, canal medular, laminectomía
Segmento posterior del ojo o vítreo-retinal
Biopsia renal o hepática
Procedimientos usualmente no sangrantes excepto cuando se realizan en cercanía de antitrombóticos
Implante de marcapasos o cardio-desfibrilador
Polipectomía endoscópica (>1-2 cm, sésil)
Biopsia prostática transrectal
Broncoscopia con o sin biopsia

Manejo de procedimientos electivos.

En prevención primaria y otras situaciones como angor crónico estable, el riesgo trombótico es bajo y permite la suspensión del antiplaquetario el tiempo suficiente como para que se recupere la función plaquetaria. En los casos de prevención secundaria, se deberá considerar el costo/beneficio de continuar o suspender la antiagregación. Para ello, se deberá valorar el riesgo de (re)trombosis *versus* el de sangrado.

La situación más problemática se plantea con los portadores de *stents* coronarios. En éstos, la suspensión de los antiplaquetarios puede complicarse con una trombosis del *stent* cuya mortalidad llega al 50%. El riesgo de que se produzca dicha trombosis depende del tipo de *stent* y del tiempo transcurrido desde la implantación (Tabla 8).

En caso de cirugía no cardíaca se sugiere postergar todo procedimiento electivo al menos 2 semanas luego de angioplastia con balón, al menos 4 semanas en caso de BMS y al menos 3 o 6 meses (según el modelo) en caso de DES. En pacientes tratados con doble antiagregación *poststent* coronario que necesiten cirugía, se recomienda mantener AAS y suspender clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, y reinstaurarlos tan pronto sea posible en el post quirúrgico.

En caso de IAM o SCA, deberá evaluarse la suspensión de la doble antiagregación, acorde a data del evento y riesgo de recurrencia y sangrado del procedimiento (ver Tabla 2). En pacientes con IAM sin elevación del ST estables por >12 meses la doble antiagregación es efectiva pero da más sangrado.

Tabla 8. Riesgo de trombosis por tipo de *stent*, tiempo desde el implante y factores de riesgo

Bajo riesgo	Riesgo moderado /intermedio	Alto riesgo
BMS > 6 meses DES > 1 año	BMS entre 1 y 6 meses DES entre 6 y 12 meses DES>1 año y factores de riesgo *	BMS <1 mes DES < 6 meses DES<1 año y factores de riesgo *

**del paciente: edad >75 años, presentación como SCA, diabéticos, renales crónicos, múltiples infartos previos, enfermedad coronaria extensa, Fracción de eyección<40%*

**del *stent*: lesiones múltiples, ostiales o en bifurcación, *stents* diámetro pequeño, sub-expandidos, largos o en tándem, descendente anterior, DES de primera generación, re-estenosis intrastent, único vaso remanente,*

En cirugía cardiovascular, los pacientes que serán sometidos a ciertos procedimientos DEBEN ir a cirugía con aspirina (por ej. cirugía coronaria, cirugía carotídea y vascular periférica) o aún con doble antiagregación (*stents* coronarios). Recientemente, el estudio ATACAS mostró que mantener aspirina 100 mg en pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular y que fueron sometidos a cirugía de revascularización, no disminuyó los eventos cardiovasculares ni aumentó el sangrado.

En principio, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor deberán ser suspendidos siempre que se trate de procedimientos de riesgo de sangrado moderado o alto. La excepción son aquellas situaciones de alto riesgo de (re) trombosis. En estos casos, sólo debería intervenir ante riesgo vital y, si el procedimiento no puede posponerse, deberá considerarse efectuarlo bajo doble antiagregación o mantener la aspirina y hacer *bridging* perioperatorio con tirofiban.

Luego del procedimiento, reiniciar aspirina entre 6 y 24 hs y clopidogrel entre 12 y 48 hs sin dosis de carga. El *timing* del reinicio deberá tener en cuenta el tipo de cirugía, el débito por drenajes y el riesgo trombótico.

☼ En cirugía no cardíaca de bajo riesgo de sangrado, no suspender antiplaquetarios.

☼ En cirugía no cardíaca de mediano riesgo de sangrado, mantener aspirina (dosis de 100 mg) y suspender clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.

☼ En cirugía no cardíaca de alto riesgo hemorrágico, suspender ambos.

☼ En cirugía cardíaca, mantener aspirina excepto procedimiento/sitio de muy alto riesgo de sangrado.

☼ Siempre que se suspenda un inhibidor de P2Y₁₂, tener en cuenta el riesgo de (re)trombosis en caso de SCA o *stents* coronarios.

Manejo de procedimientos de emergencia

En casos de riesgo vital, no demorar el procedimiento. Actuar bajo el antiplaquetario (aún doble antiagregación). Intentar postergar el inicio de la intervención hasta que la droga haya desaparecido de la circulación. Esto es particularmente importante en el caso de delaciximab: deberá intentarse posponer la cirugía de urgencia 12 hs (y la electiva, 24-48 hs) ya que, en estos casos, el sangrado puede no responder a la transfusión de concentrados plaquetarios. En el caso de tirofiban y eptifibatide, demorar la cirugía 2-4 hs (de todos modos, en el caso de comenzar de inmediato, la droga habrá desaparecido para cuando la cirugía finalice). Aspirina puede responder a DDAVP. Finalmente, 10 o 15 unidades de plaquetas de banco logran la reversión completa del efecto de aspirina o clopidogrel, respectivamente. En todos los casos, durante el procedimiento utilizar esquemas de anticoagulación reducida y evitar todo lo posible el uso de bomba de circulación extracorpórea.

☀ **En pacientes sometidos a un procedimiento bajo antiagregantes, se sugiere limitar la administración de concentrados plaquetarios u otro hemostático a situaciones con sangrado excesivo o sangrado con riesgo vital (2B)**

Manejo en situaciones especiales**A. Sangrado cerebral**

El tratamiento antiagregante predispone al sangrado cerebral. Aspirina y clopidogrel aumentan ligeramente la incidencia de HIC espontánea o postraumática. Siguiendo a una HIC, el uso de antiplaquetarios aumenta el riesgo de muerte en 27%. Esta peor evolución parecería relacionarse con un aumento en el volumen del sangrado inicial y algunos estudios pequeños mostraron una mejor evolución siguiendo a la transfusión de plaquetas. Algunas guías recomiendan la transfusión de plaquetas. Sin embargo, un trabajo aleatorizado reciente (PATCH) en pacientes con HIC supratentorial que venían recibiendo antiplaquetarios, demostró que la transfusión de plaquetas dentro de las 6 hs de los síntomas no tuvo beneficios. El grupo tratado mostró mayor mortalidad y dependencia, así como más complicaciones relacionadas al sangrado cerebral (edema, herniación) y más trombosis. La conducta en los pacientes bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios que experimentan HIC, se basa principalmente en la suspensión de la droga antiplaquetaria realizada tras la evaluación caso por caso del riesgo/beneficio (2B).

Reanudación de la terapia antiplaquetaria. La reanudación temprana del tratamiento antiagregante después de una HIC aguda, conlleva el riesgo de resangrado y de expansión del hematoma. El momento de reiniciar el tratamiento antiagregante no está claro. Deberá decidirse en forma multidisciplinaria (hematólogo, cardiólogo, neurólogo) el momento adecuado para reiniciar el antiplaquetario, individualizando en cada caso los factores de riesgo de manera que el beneficio supere al riesgo. Las guías establecen que los antiplaquetarios deben ser interrumpidos durante al menos una o dos semanas. La monoterapia con aspirina probablemente se pueda reiniciar en los días posteriores a la HIC, aunque el momento óptimo es incierto. Se sugiere reanudar tempranamente en aquellos pacientes con riesgo elevado de eventos trombóticos cardíacos y cerebrales, siempre que la presión arterial esté bien controlada y que las neuroimágenes muestren estabilidad del sangrado y no evidencien microsangrados (IIB).

La presencia de microsangrados es considerada un marcador de angiopatía amiloide. El uso de antiplaquetarios en presencia de microsangrados se acompañó de un aumento del riesgo relativo de sangrado cerebral x 16. Las HIC que comprometen corteza cerebral suelen verse en relación a angiopatía amiloide en ancianos. En estos casos, cuando la antiagregación se reinicia tempranamente, puede aumentar el resangrado. Esto no ocurre en la HIC profunda donde el resangrado es menos frecuente.

Para los pacientes de alto riesgo con coronariopatía, arteriopatía o fibrilación auricular que deban reanudar el antiplaquetario de inmediato, se sugiere: 1. HIC lobar con sospecha de angiopatía amiloide: reiniciar aspirina a dosis de 81 mg cada dos días por 10 a 15 días para luego ir aumentando la dosis; 2. HIC profunda: reiniciar con dosis de 100 mg o mayores.

☀ **En HIC, suspender el antiplaquetario (7 a 14 días si bajo riesgo trombótico).**

☀ **Evitar transfusión de plaquetas (eventualmente en sangrado grave/con riesgo de vida a criterio del equipo tratante).**

- ☀ **Reanudar el antiagregante a la brevedad posible acorde al riesgo trombótico/hemorrágico**
- ☀ **Reanudar con AAS y a dosis <100 mg.**

B. Sangrado gastrointestinal

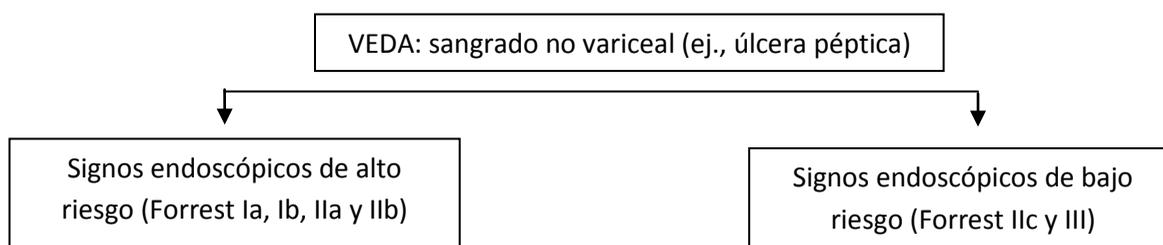
La hemorragia gastrointestinal (HGI) representa el sitio de sangrado más frecuente reportado con el uso de AP, sobre todo en terapia dual o cuando se asocian a anticoagulantes. El manejo, que incluye la suspensión y el reinicio una vez superado el episodio, presenta muchos puntos oscuros.

El sangrado GI asociado a AAS se relaciona con su efecto antiplaquetario pero también con la inhibición de la síntesis de prostaciclina (PGI₂) protectora de la mucosa gastrointestinal. El riesgo está más asociado a la dosis que a la duración del tratamiento: es mayor a medida que aumenta la dosis de AAS, independientemente de su efecto antiagregante. Un meta-análisis mostró que no hay evidencia de que reducir la dosis o utilizar fórmulas con liberación modificada reduzca la incidencia de HGI. El uso concomitante de clopidogrel o prasugrel, de AINEs y de anticoagulantes potencian el efecto hemorrágico de la AAS y debe ser tenido en cuenta al evaluar el riesgo/beneficio de la asociación.

En pacientes bajo prevención secundaria con baja dosis de aspirina, la mortalidad por todas las causas fue menor y el resangrado no fue mayor, cuando la AAS no se interrumpió después de una hemorragia por úlcera péptica. El uso de inhibidores de la bomba de protones es efectivo en la prevención del sangrado por úlceras gástricas y duodenales y el uso de aspirina o clopidogrel no impidieron la cicatrización de la úlcera. En pacientes con historia de sangrado secundario a úlcera inducida por AAS, el retratamiento con aspirina + esomeprazol fue superior a clopidogrel en la prevención del sangrado recurrente, (IIB) porque muchos optan por rotar a clopidogrel, y suspender, aunque sea transitoriamente, la AAS aún en contra de algunas evidencias médicas.

El clopidogrel tiene menor incidencia de sangrado gastrointestinal que aspirina, en pacientes sin antecedentes de úlcera ni infección por *Helicobacter pylori*. La incidencia aumenta significativamente en pacientes con historia de sangrado gastrointestinal, que parece ser un predictor de nuevos eventos adversos gastrointestinales. El riesgo de sangrado es mayor para el prasugrel vs. clopidogrel con consideraciones similares sobre su manejo. Los agentes reversibles como el ticagrelor asociado a AAS está contraindicado en pacientes con alto riesgo hemorrágico y el antecedente de HGI será un factor determinante para no utilizarlos.

Clasificación de hemorragias gastrointestinales según el riesgo endoscópico



Recomendaciones propuestas para el manejo de la HDA en pacientes que usan APs (ESGE guidelines)

- ☀ **El tratamiento endoscópico es la principal herramienta para el control del sangrado**
- ☀ **Los criterios de alto riesgo endoscópico dirigen la conducta para el mantenimiento o la reanudación de las drogas antiplaquetarias (sobre cuando requiere mantener la doble antiagregación)**
- ☀ **Suspender AAS o clopidogrel siempre en profilaxis primaria y reconsiderar su uso sea cual sea el riesgo. Reanudar una vez cicatrizada la úlcera.**
- ☀ **Suspender AAS (si único antiagregante) y reanudar 3 días post endoscopia en pacientes con profilaxis secundaria y criterios de alto riesgo endoscópico. Considerar “second look”. Mantener AAS y terapia dual si riesgo endoscópico bajo.**
- ☀ **Pacientes con tienopiridinas solas: rotar transitoriamente a AAS, si bajo riesgo endoscópico y riesgo trombótico alto.**
- ☀ **Si la alergia a AAS fuera la causa de monoterapia con clopidogrel previa, se podría elegir un antiagregante alternativo (cilostazol) con bajo riesgo trombótico y bajo endoscópico (opinión del panel,**

hasta que pueda restablecerse la tienopiridina), y mantener el clopidogrel si el riesgo trombótico es alto. IIB.

☼ En alto riesgo endoscópico y bajo riesgo trombótico suspender tienopiridina, consultar con cardiólogo para su reanudación.

☼ En bajo riesgo trombótico y endoscópico suspender tienopiridina hasta resolución del cuadro.

☼ Para pacientes bajo terapia dual y criterios de alto riesgo endoscópico seguir AAS y agregar PPI. Considerar “second look”. Consultar con cardiólogo para reanudar el segundo antiplaquetario.

☼ Pacientes con alto riesgo de (re)trombosis por suspensión precoz de la terapia antiplaquetaria dual: considerar hemostasia endoscópica manteniendo el tratamiento antiplaquetario.

☼ Uso de desmopresina, transfusión de concentrados plaquetarios y antifibrinolíticos iguales reglas generales del manejo del sangrado asociado a AP.

C. Cirugía oftalmológica

Los pacientes sometidos a cirugía oftalmológica son en general añosos, polimedcados y con alto uso de drogas antitrombóticas.

Tipo de anestesia: tópica versus local, peribulbar, retrobulbar o subtenoniana. No hay evidencia de que el uso de AP incremente la incidencia de sangrado retrobulbar. La anestesia subcutánea puede favorecer la aparición de equimosis y hematomas que podría tener importancia en cirugía óculo-plástica.

Cirugía de cataratas: el uso de AAS y/o clopidogrel no incrementa el riesgo de sangrado. No hace falta suspender para la cirugía. Tener precaución en pacientes con alto grado de miopía, diabetes e HTA no controlada, ya que presentan mayor riesgo de hemorragia supra-coroidea, en este caso coordinar con el oftalmólogo y el cardiólogo beneficio vs riesgo. También hay que tener precaución cuando la cirugía de cataratas se combina con otra por ej. glaucoma o iridotomía.

Inyecciones intravítreas: comunes para el tratamiento de pacientes con retinopatía diabética. Riesgo hemorrágico bajo. Puede continuar antiagregación.

Cirugía vítreo-retinal: se asocia a riesgo de hemorragia subretinal que puede deberse a trauma de los vasos coroideos o hipotonía aguda, complicación más inherente al procedimiento que al uso de drogas antitrombóticas. Es una complicación hemorrágica severa mayoritariamente encontrada en pacientes añosos (>75 años, miopía severa, diabetes e HTA no controlada). Las drogas antiplaquetarias no incrementan el riesgo de hemorragia de estos procedimientos, pero deberá considerarse cada paciente individualmente.

Predictores independientes de sangrado: 1. Intraoperatorio: retinopatía diabética proliferativa; 2. postoperatorio: diabetes.

Cirugía de glaucoma: los predictores de sangrado son una alta presión ocular perioperatoria y el uso perioperatorio de drogas antitrombóticas. Las complicaciones hemorrágicas pueden ser: hipema, sangrado intraoperatorio y hemorragia supracoroidea. El riesgo de hemorragia en pacientes con AAS varía entre el 8 y 50%; la hemorragia más frecuente es el hipema que no compromete el resultado de la cirugía. No hay datos con clopidogrel. El 17% de aquellos con complicaciones hemorrágicas post cirugía perdieron la visión. Valorar la suspensión del AP de acuerdo al procedimiento quirúrgico y al riesgo trombótico. La trabeculectomía presenta baja incidencia de sangrado bajo aspirina. No hay consenso entre oftalmólogos: el 69% no suspendió AAS previo a cirugía de glaucoma.

Cirugía oculoplástica (órbita, párpados, vías lagrimales): la incidencia de complicaciones hemorrágicas es baja pero cuando aparece es severa. Suspender antiagregantes (recomendación de expertos).

☼ El uso de AP no incrementa la frecuencia de hemorragia grave, con riesgo de visión, peri o retrobulbar.

☼ En procedimientos de bajo riesgo hemorrágico como cirugía de cataratas con anestesia tópica, continuar antiplaquetarios. En procedimientos oculoplásticos, se sugiere discontinuar antiagregación.

☼ En otras cirugías: balancear riesgo hemorrágico/trombótico. Riesgo trombótico intermedio, mantener aspirina. Riesgo trombótico alto, posponer cirugía; en casos de urgencia, operar con doble AP.

☼ Consensuar con oftalmólogo tipo de anestesia y elegir la aproximación quirúrgica con menor riesgo de sangrado (incisiones más pequeñas, anestesia tópica).

D. Procedimientos menores y endoscópicos

Representan el 20% de los procedimientos invasivos y cirugías. Incluyen: exodoncias, biopsias de piel, algunos procedimientos oftalmológicos, endoscopías GI y bronquiales sin biopsia, cateterismos y punciones (médula ósea, toraco, arto y paracentesis).

En general, se trata de procedimientos ambulatorios y con un bajo riesgo de sangrado (1-2%). En cualquiera de estos procedimientos, la toma de biopsia duplica el riesgo de sangrado. En ocasiones, el sangrado puede llegar a ser clínicamente relevante y requerir atención médica o la aplicación de vendajes compresivos, *packing* de gasa o suturas.

Procedimientos de piel (biopsia, resección de nevos o de queratosis actínica, escisión de lesiones cancerosas, punciones): la aspirina no necesita ser suspendida. Clopidogrel deberá suspenderse (siempre que el riesgo de (re)trombosis lo permita) 5 días antes del procedimiento.

Endoscopías digestivas: la información disponible se refiere mayormente a aspirina: si bien duplica el sangrado menor, no impacta en sangrado mayor. La información es poca sobre clopidogrel y prácticamente nula en el caso de prasugrel y ticagrelor.

El uso continuado de aspirina previo a esófago-gastro-duodenoscopia/colonoscopia con biopsia resulta seguro. Para el caso de polipectomía colónica o gástrica, aspirina aumenta el riesgo de sangrado en disección submucosa gástrica o mucosectomía colónica (en especial, pólipos >20 mm). Las mucosectomías en el tracto GI alto son especialmente sangrantes. También se observó más sangrado con aspirina en esfinterotomías endoscópicas. En el caso de las tienopiridinas, el sangrado asociado a procedimientos gastrointestinales endoscópicos fue mayor (3-7%) aunque los episodios de sangrado fueron usualmente controlados durante el mismo procedimiento.

En ocasiones el sangrado es alejado: esto es más evidente en el caso de clopidogrel o clopidogrel/aspirina. En la práctica, no suspender aspirina puede importar la necesidad de repetir el procedimiento ante el hallazgo de un pólipo no anticipado. Suspenderla antes de toda colonoscopia implica incrementar innecesariamente el riesgo de trombosis si el resultado del estudio fuese negativo.

La Tabla 9 resume el riesgo hemorrágico asociado a diferentes procedimientos endoscópicos de gastroenterología.

Tabla 9. Estratificación del riesgo de sangrado asociado a procedimientos endoscópicos gastroenterológicos

Riesgo bajo	Riesgo alto
Procedimientos diagnósticos ± biopsia	Polipectomía endoscópica
Stenting biliar o pancreático	Colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada con esfinterotomía
Ecoendoscopia diagnóstica	Esfinterotomía + dilatación papilar con balón
Enteroscopia sin polipectomía	Ampulectomía
	Resección endoscópica mucosa o disección endoscópica submucosa
	Dilatación endoscópica de estenosis altas o bajas
	Gastrostomía endoscópica percutánea
	Tratamiento endoscópico de várices
	Ecografía endoscopia + punción aspiración con aguja fina
	Stenting esofágico, enteral o colónico

En procedimientos endoscópicos (VEDA, VCC, RSC), las guías británica y europea recomiendan no suspender aspirina, inclusive si hay toma de biopsia (evidencia moderada, recomendación fuerte), con excepción de polipectomía o de procedimientos que impliquen disección submucosa gástrica o resección mucosa de pólipos colónicos >2 cm o ampulectomía. En estos casos, individualizar la suspensión de aspirina sobre la base del riesgo trombótico estimado. Cuando esté indicada, la aspirina deberá suspenderse 3-4 días antes. En procedimientos de emergencia (por ej., esfinterotomía en colangitis), proceder bajo aspirina y manejar el eventual sangrado con concentrados plaquetarios.

En procedimientos de bajo riesgo de sangrado, clopidogrel y otros antagonistas P2Y12 o la doble antiagregación no necesitan ser suspendidos. En procedimientos de alto riesgo de sangrado y bajo de (re)trombosis

(enfermedad coronaria sin *stent*, enfermedad cerebrovascular o arterial periférica), se recomienda suspender el antagonista P2Y12 desde 5 días antes (y mantener aspirina si la venía recibiendo). En casos de alto riesgo trombótico, como stents coronarios, sólo considerar la suspensión del P2Y12 si DES >3-6 meses o BMS >1 mes. Caso contrario, posponer el procedimiento, o, si no fuera posible, realizarlo bajo antiplaquetarios (en esta situación, el uso de *bridging* peri-procedimiento con AP de vida media corta como tirofiban o cangrelor permitiría minimizar el tiempo sin antiagregación y la exposición preoperatoria al antiplaquetario).

En todos los casos de suspensión, se recomienda reiniciar AP dentro de las 48 horas post procedimiento, dependiendo de la percepción del riesgo de sangrado versus el de (re)trombosis. En polipectomía, y cuando el riesgo cardiovascular sea elevado, aspirina deberá reiniciarse no más allá de 7 días. En prevención primaria, el antiplaquetario podrá reiniciarse hasta 10 días post esfinterotomía y hasta 2 semanas post polipectomía colónica.

Endoscopías respiratorias: la mayoría de las broncoscopías, incluyendo biopsias endobronquiales, se realizan sin suspender aspirina. El uso de aspirina previo a broncoscopia no aumentó el sangrado grave. En cambio, se observó un aumento del sangrado moderado/grave en el 66% de los pacientes sometidos a biopsia transbronquial bajo clopidogrel y en el 100% de aquellos que recibían doble antiagregación. Se ha publicado la realización de biopsias endobronquiales en pacientes bajo doble antiagregación sin complicaciones de sangrado aplicando técnicas adyuvantes de la hemostasia (irrigación con soluciones heladas, coagulación con argón-plasma).

☼ **En endoscopías digestivas, no será necesario suspender aspirina (excepto en casos en que se anticipe la realización de polipectomía o ampulectomía). Los anti P2Y12 deberán suspenderse siempre, excepto que se trate de procedimientos de bajo riesgo de sangrado o que el riesgo de (re)trombosis lo desaconseje. En caso de doble antiagregación, podrá suspenderse uno de los agentes (preferentemente la tienopiridina) siempre que el paciente no sea de alto riesgo de (re)trombosis.**

☼ **En endoscopías respiratorias, incluyendo toma de biopsia, no será necesario suspender aspirina. Clopidogrel deberá suspenderse en caso de biopsia transbronquial.**

E. Procedimientos odontológicos

El odontólogo deberá aplicar su juicio clínico en cuanto al riesgo del procedimiento a realizar y a su propia capacidad para manejar un potencial sangrado, incluyendo su habilidad para aplicar técnicas de hemostasia local.

El riesgo de sangrado asociado a diferentes procedimientos odontológicos figura en la Tabla 10.

El riesgo de sangrado post exodoncia es de 1.1% con aspirina, 3.1% con clopidogrel y 4,2% con ambos (diferencias no significativas). La aspirina no incrementa el sangrado excepto en pacientes con falla renal u otro trastorno de la hemostasia. Con otros antiplaquetarios, es esperable un sangrado de hasta 1 hora.

Tabla 10. Estratificación del riesgo de sangrado asociado a procedimientos odontológicos

Procedimientos con sangrado improbable	Bajo riesgo de sangrado	Alto riesgo de sangrado
Anestesia local, infiltrativa, intraligamentaria o bloqueo nervio mentoniano ¹	Extracción simple (1 a 3 piezas dentarias, tamaño de la herida limitado)	Extracciones complejas, adyacentes, que produzcan una herida grande o más de 3 piezas a la vez
Anestesia local por bloqueo dental inferior u otros nervios regionales ²	Incisión y drenaje de abscesos	Procedimientos de levantamiento de colgajo (extracciones quirúrgicas selectivas, cirugía periodontal o periradicular, alargamiento de corona, implantes)
Examen periodontal básico	Examen periodontal completo y detallado (que incluya sangrado y profundidad al sondaje, nivel de inserción, movilidad, lesión de bifurcación)	Cirugía de encías, gingivectomía
Remoción de placa, cálculos y manchas supragingivales	Instrumentación de la superficie radicular	Biopsias
Restauraciones supragingivales	Restauraciones con márgenes sub-gingivales	
Endodoncia (conductos)		
Procedimientos protésicos y de ortodoncia		

¹ la anestesia local debe ser colocada mediante jeringa aspirativa y debe incluir vasoconstrictores (a menos que estén contraindicados).

Diferentes sociedades recomiendan no suspender aspirina ni clopidogrel (incluyendo la terapia dual) previo a un procedimiento de bajo riesgo que incluye exodoncia (recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo). El manejo de un eventual sangrado es sencillo y menos del 1% de los pacientes requerirá más que medidas locales para el control del sangrado. En el caso de doble antiagregación, hasta 10% presentó sangrado, si bien el mismo no tuvo consecuencias y pudo manejarse con medidas locales. Como contrapartida, el riesgo de eventos de (re)trombosis durante una suspensión innecesaria es bajo, pero existe.

En procedimientos odontológicos con alto riesgo de sangrado: considerar la realización en etapas y la aplicación de medidas hemostáticas locales. En caso de doble antiagregación, considerar la aplicación preventiva de *packing*, el uso de suturas y de antifibrinolíticos. Eventualmente podrá suspenderse clopidogrel en aquellos casos que el riesgo de (re)trombosis lo permita.

El riesgo de sangrado es mayor para aquellos pacientes que, además, están recibiendo anticoagulantes

☀ **No suspender antiplaquetarios (incluyendo terapia dual) en procedimientos de bajo riesgo de sangrado.**

☀ **En procedimientos de alto riesgo: realizarlos en etapas, aplicar medidas de hemostasia local (incluyendo hemostáticos tópicos, *packing* y suturas) y antifibrinolíticos. En caso de terapia dual, considerar suspensión de clopidogrel.**

F. Anestesia regional

La incidencia de hematoma espinal/epidural luego de anestesia espinal o peridurales baja, aunque de consecuencias graves. Los casos relacionados con el uso preoperatorio de antiplaquetarios son excepcionales. Aspirina en dosis de hasta 300 mg no incrementa el riesgo de hematoma espinal. Tampoco otros AINEs o dipiridamol. Sin embargo, se han publicado algunos casos de hematoma espinal asociados al uso simultáneo de aspirina junto con otros AINEs o heparina: en casos donde se utilice tromboprolifaxis preoperatoria con heparina, se sugiere suspender aspirina por 2-3 días. La presencia simultánea de insuficiencia renal podría representar otra situación con riesgo de sangrado asociado a la anestesia regional.

En el caso de otros antiplaquetarios, la evidencia es muy escasa o nula. La mayoría de las guías recomienda suspender clopidogrel 7 días antes.

Se desaconseja el uso de abiciximab en las 24-48 hs previas y el de tirofiban o eptifibatide en las 8-10 hs previas. Estos fármacos presentan riesgo de plaquetopenia por lo que deberá controlarse el recuento de plaquetas.

El bloqueo de un nervio periférico no está contraindicado. Preferir bloqueo periférico a punción espinal y ésta a peridural con inserción de catéter.

En la emergencia, según el tipo de procedimiento, considerar alternativas como bloqueo periférico o anestesia general. Si la anestesia regional es mandatoria, considerar transfusión de plaquetas.

☀ **Previo a una anestesia regional, aspirina no necesita ser suspendida. Los demás antiplaquetarios deberán ser suspendidos con una anticipación variable que individualice la duración del efecto antiplaquetario.**

G. Coagulopatías hereditarias

Las coagulopatías congénitas más frecuentes son la enfermedad de von Willebrand y la hemofilia siendo su principal complicación la hemorragia, ya sea espontánea o post traumática. Se ha postulado que estos pacientes presentan una “protección relativa” contra fenómenos tromboticos, siendo la incidencia marcadamente inferior a la población general. Sin embargo, muchas veces desarrollan trombosis en el territorio arterial y/o venoso siendo necesario el tratamiento anticoagulante y/o antiagregante. El desarrollo de mejores estrategias terapéuticas para el manejo de estas patologías ha aumentado significativamente la expectativa de vida de los pacientes. Esto trajo aparejado un aumento en la prevalencia de patologías relacionadas con la edad, como diabetes y dislipemia y sus consecuencias de enfermedad arterial coronaria y cerebral.

La prevalencia de enfermedad arterial en pacientes con hemofilia es aproximadamente el 19.5% mientras que la prevalencia de cardiopatía isquémica en mayores de 60 años es cercana al 15%. Según la literatura los pacientes con VWD tienen una menor prevalencia de ECV y/o eventos isquémicos si comparamos con la población general. El desarrollo de aterosclerosis en pacientes con VWD se vincula con los factores de riesgo clásicos; sin embargo, el riesgo general sigue siendo inferior a la población general. Un estudio con más de 600 pacientes mostró que la incidencia de enfermedad arterial en estos pacientes es de aproximadamente un 3.3% (marcadamente inferior a la población general). Otro estudio que incluyó 7500 pacientes mostró que la prevalencia de ECV en estos pacientes es cercana al 15% mientras que la prevalencia en la población general es del 26%. Una extensa revisión sistemática que incluyó más de 19.000 pacientes con hemofilia y VWD mostró que más del 90% de los estudios evidenciaron una reducción en la mortalidad por cardiopatía isquémica de los pacientes hemofilia. La reducción comparada con la población general fue cercana al 50%. Se ha postulado que la reducción de la mortalidad está relacionada con una menor oclusión arterial por trombos en la superficie de la placa aterosclerótica como resultados de los niveles disminuidos de factor VIII o IX.

Tabla 11. Factores a considerar antes de iniciar tratamiento antiagregante en pacientes con coagulopatías congénitas

Fenotipo hemorrágico	Considerar frecuencia y severidad del sangrado. Evaluar antecedentes de sangrado espontáneo vs. traumático.
Características del antiplaquetario	Considerar vida media, reversibilidad
Intensidad del efecto antiplaquetario	Evaluar dosis y tipo de antiagregación requerida (doble vs monoterapia)
Duración del tratamiento	Preferir tratamientos de menor duración Evitando la implantación de dispositivos (<i>stents</i>) que requieran doble antiagregación prolongada.

Cuando se analizan las recomendaciones acerca del uso de AP y del manejo de las complicaciones en portadores de coagulopatías (Tabla 12), las mismas están basadas en opinión de expertos y es notable la falta de estudios controlados.

Tabla 12. Conductas recomendadas en desórdenes hemorrágicos bajo antiplaquetarios

1. Evitar acceso femoral. Preferir siempre que sea posible el acceso radial. Infundir concentrados buscando mantener [factores] >80% durante el procedimiento.
2. Evitar implantar stents farmacológicos que requieran doble antiagregación por períodos prolongados. Cuando sea inevitable, limitar la doble antiagregación a 30 días
3. Con niveles de factor VIII o IX >5%, las bajas dosis de aspirina son generalmente bien toleradas
4. Con niveles de factor VIII o IX entre 1 y 5% deberá evaluarse riesgo/beneficio en cada caso y en forma multidisciplinaria. Considerar infusión profiláctica de factores para mantener niveles seguros de factor VIII o IX.
5. Evitar antiagregantes en pacientes con hemofilia severa (niveles de factor < 1%).
6. El riesgo de sangrado en pacientes con doble antiagregación es elevado y comparable con el de los dicumarínicos, Sugerimos no utilizar terapia dual cuando el nivel residual de factor VIII o IX sea <30%. En caso de doble terapia inevitable (por ej., stent reciente), deberá acompañarse de terapia de remplazo con concentrados a fin de mantener factores >30% durante todo el tratamiento.
7. El manejo de los pacientes con VWD sometidos a procedimientos cardiovasculares, será similar al de los pacientes con hemofilia A: el nivel de FVIII ha demostrado ser predictor de sangrado en pacientes con VWD sometidos a procedimientos quirúrgicos. En el caso más habitual del VWD tipo 1, el nivel residual de FVIII es lo suficientemente elevado como para permitir un manejo de la antiagregación similar al habitual.

Bibliografía

- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E y col. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*. 2016;Apr12;20:100.
- Keeling D, Tait RC and Watson H on behalf of the British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol*. 2016 Oct 7. doi: 10.1111/bjh.14344.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, AlvarezSantullano C, De Robertis E, Filipescu DC y col. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30(6):270-382.
- Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD and Laffan M on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British Journal of Haematology*. 2012;160:35-46.
- Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative use of anti-platelet drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(2):241-56.
- AHA/ASA guideline- Guidelines for Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A guideline for Healthcare professional from the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46:2032-2060.
- Wang DN, Hou XW, Yang BW, Lin Y, Shi JP, Wang N. Quantity of Cerebral Microbleeds, Antiplatelet Therapy and Intracerebral Haemorrhage Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke and Cerebrovasc Dis*. 2015; 24(12): 2728–2737.
- Sacco LR. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(2):577-617.
- Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs. Dental clinical guidance. Scottish dental clinical effectiveness programme. Accesible en: www.sdcep.org.uk.
- Karlyn M, Nigel S.K. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016; 128: 178-184.
- Levine, GN et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2016;133:000.

- Sierra P, Gomez-Luca A, Castillo J, Llau J. Guías de practica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011;58 (Supl 1):1-16.
- Gachet C. Antiplatelet drugs: which targets for which treatments? *Journal of Thrombosis & Haemostasis.* 2015 13 (Suppl 1): S313-S322.
- Huang E. Long Term Use of Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Bleeding. *Am J Med.* 2011 May; 124 5: 426–433.
- Makris M, Joost J. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British Journal of Haematology.* 2013 160(1): 35–46.
- Berger P. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation.* 2010;121(23):2575-83.
- Gralnek Ian M et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: ESGE Guideline Endoscopy. 2015; 47: a1–a46.
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E y col. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care.* 2016;Apr12;20:100.
- Keeling D, Tait RC and Watson H on behalf of the British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol.* 2016 Oct 7. doi: 10.1111/bjh.14344.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, AlvarezSantullano C, De Robertis E, Filipescu DC y col. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30(6):270-382.
- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46: 2032-2060.
- Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative use of anti-platelet drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(2):241-56.
- Baharoglu, MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A y col. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomized, open-label phase 3 trial. *The Lancet.* 2016;387(10038):2605–2613.
- Wang DN, Hou XW, Yang BW, Lin Y, Shi JP, Wang N. Quantity of Cerebral Microbleeds, Antiplatelet Therapy and Intracerebral Haemorrhage Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke and Cerebrovasc Dis.* 2015; 24(12): 2728–2737.
- Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A y col. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut.* 2016;65:374–389.
- Harris K and Kebbe J. Endobronchial Biopsies on Aspirin and Prasugrel. *Heart, Lung and Circulation.* (2015) 24, e68–e70.
- Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs. Dental clinical guidance. Scottish dental clinical effectiveness programme. Accesible en: www.sdcep.org.uk
- Green L y Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. *Br J Haematol.* 2010; 149:195-208.
- Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT y col. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition).* *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35: 64-101.
- Karlyn M, Nigel S.K. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant the-

- rapy. *Blood*. 2016; 128: 178-184.
- Philip B. Gorelick and Steven M Weisman. Risk of Hemorrhagic Stroke With Aspirin Use: An Update.
 - Edward S Huang. Long Term Use of Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Bleeding. *American Journal of Medicine*. 2011 *Am J Med*. 2011 May; 124(5): 426–433.
 - Derry S, LokeYK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000 Nov 11;321(7270):1183-7.
 - Ng FH, Wong SY, Chang CM. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Aug 15;18(4):443-9.
 - A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. 2009 Sep;31(9):2038-47.
 - Mo C, Sun G. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5382-92.
 - Kiire CA, Mukherjee R, Ruparelia N, Keeling D, Prendergast B, Norris J. Managing antiplatelet and anticoagulant drugs in patients undergoing elective ophthalmologic surgery. *Br J Ophthalmol*. 2014;0:1-5.

Miocardopatías y tratamiento anticoagulante



Coordinador:

Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Autores:

Noya, Laila
Romero, María Lucila

Declaración de conflictos de interés:

La Dra María Lucila Romero declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk y Bayer por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	271
Miocardopatía hipertrófica.....	271
Miocardopatía dilatada	271
Miocardio no compacto	272
Miocardopatía y embarazo.....	272
Cardiopatía de Takotsubo o de estrés.....	273
Bibliografía	274

ABREVIATURAS:

ACO	anticoagulación oral
AVK	antivitamina K
CT	cardiopatía de Takotsubo
CV	cardiovascular
DOACs	anticoagulantes de acción directa
ECC	ecocardiograma
FEy	fracción de eyección del VI
MCD	miocardopatía dilatada
MCH	miocardopatía hipertrófica
RMNc	resonancia magnética nuclear cardíaca
SCA	síndrome coronario agudo
TCc	tomografía computada cardíaca
VI	ventrículo izquierdo

Introducción

Las miocardiopatías constituyen un grupo de anomalías estructurales y funcionales del miocardio ventricular, que no pueden explicarse por alteración en el flujo arterial coronario o condiciones que afecten la pre carga.

Se clasifican como primarias cuando el músculo cardíaco es el único afectado o secundarias donde la miocardiopatía es resultado de un desorden sistémico.

Entre las miocardiopatías intrínsecas se distinguen: dilatada, hipertrófica, restrictiva, esponjiforme o miocardio no compacto. Muchas se asocian con mayor riesgo tromboembólico en algún momento de su evolución.

Miocardiopatía hipertrófica

Se define por la presencia de engrosamiento de la pared ventricular, determinado por ECC, TCc o RMNc, y que compromete la función cardíaca. En adultos: engrosamiento de la pared mayor o igual a 15 mm en uno o más segmento del miocardio ventricular izquierdo. En niños: engrosamiento de la pared del VI en más de dos desvíos estándar del predicho para la edad.

Manifestaciones clínicas: la mayoría son asintomáticas y desarrollan síntomas muchos años después del hallazgo ecocardiográfico. Los más frecuentes son disnea, dolor torácico, palpitaciones y síncope. En estadios avanzados aparecen manifestaciones de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento anticoagulante: en pacientes que, además, tengan FA no se recomienda decidir la anticoagulación sobre la base del riesgo de ACV a partir del score CHA₂DS₂-VASc ya que la edad de los pacientes con MCH suele ser mucho menor. La incidencia de ACV en pacientes con MCH y FA crónica o paroxística es alta por lo que se recomienda ACO a largo plazo (aun cuando se restableciera el ritmo sinusal).

El 25% de los casos presenta aneurisma apical que se asocia a mayor riesgo de muerte CV. Ante la presencia de trombo debe procederse al tratamiento anticoagulante a largo plazo.

Hay poca información sobre la utilización de DOACs. Los datos provienen de un registro y de un pequeño estudio retrospectivo. El perfil de eficacia y seguridad parece similar a los resultados obtenidos en el resto de la población con FA.

Miocardiopatía dilatada

La MCD es un síndrome caracterizado por dilatación y alteración de la contractilidad del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos. La prevalencia estimada es del 1-1,5% de la población, lo que implicaría una cifra aproximada de 400.000 personas que sufren algún grado de IC. La misma aumenta hasta 8 veces en poblaciones mayores de 65 años. Constituye un importante problema por su elevada morbilidad y mortalidad.

Si excluimos la MCD isquémica, la disfunción ventricular izquierda puede ser secundaria a múltiples causas (viral, chagásica, inmune, tóxica, inflamatoria, alcohólica, hipertensiva). Hay casos genéticos y familiares. Con frecuencia no se identifica causa alguna: formas idiopáticas. Independientemente de la causa, la manifestación clínica de esta enfermedad consiste en la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento anticoagulante con dicumarínicos: las recomendaciones actuales para el tratamiento ACO en pacientes con insuficiencia cardíaca son:

- Presencia de FA permanente, persistente o paroxística (1).
- Antecedente de embolia sistémica (tromboembolismo pulmonar o ACV cardioembólico) (2A).
- Evidencia por imágenes de trombo intracavitario (2A) La presencia de trombo mural requiere anticoagulación por, al menos, 6 meses (2B).
- Considerar ACO profiláctica en casos con alteración severa de la motilidad de la pared anterior del VI (FEy muy disminuida) (2B).

El uso rutinario de ACO en pacientes con MCD e insuficiencia cardíaca clínica en ritmo sinusal es discutido. Los resultados de estudios aleatorizados y controlados no fueron concluyentes: warfarina no modificó significativamente ni la mortalidad ni la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares comparada con aspirina o no tratamiento (WASH 2004) o placebo (HELAS 2006). En los estudios WATCH (2009)

y WARCEF (2012), warfarina mostró una ligera reducción de eventos sobre aspirina o clopidogrel a expensas de un aumento en el sangrado mayor: la falta de un grupo no tratado dificulta sacar una conclusión definitiva. Una revisión sistemática publicada en el 2016 a partir de datos de 4 trabajos aleatorizados y controlados concluyó que ni warfarina (RIN 2-3.5) ni aspirina (100-300 mg/d) disminuyeron la mortalidad en pacientes con IC sistólica en ritmo sinusal. El uso de warfarina se asoció a una reducción del 20% del riesgo de eventos cardiovasculares no fatales pero con un aumento x 2 del riesgo de sangrado mayor. Datos similares surgen al comparar warfarina con clopidogrel (aunque la calidad de la evidencia es baja). Algunas publicaciones sugieren que el uso de aspirina podría aumentar la incidencia de falla cardíaca así como la necesidad de hospitalización y recomiendan limitar su indicación a la prevención secundaria de eventos arteriales.

Lugar de los DOACs: los trabajos iniciales en pacientes con FANV incluyeron un porcentaje de pacientes que presentaban IC. En el subgrupo con preservación de la fracción de eyección, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares al resto de pacientes sin falla cardíaca. No queda claro cuál fue la evolución en el subgrupo de pacientes con falla cardíaca y deterioro de la fracción de eyección. Por lo anterior en la población con IC los antagonistas de la vitamina K continúan siendo la única opción anticoagulante efectiva y segura.

Miocardio no compacto

El VI no compacto es una forma de miocardiopatía primaria de baja prevalencia, caracterizada por la hipertrabeculación del miocardio que conduce a la formación de espacios sinusoidales que contienen sangre proveniente de la cavidad ventricular, sin comunicación con la circulación coronaria, formando un miocardio esponjoso. Afecta a niños y adultos, identificándose formas familiares (20-50% de los casos) y formas esporádicas.

El diagnóstico por ecocardiograma muestra una relación >2 entre una capa gruesa no compacta y el miocardio compacto, con visualización de flujo sanguíneo por Doppler color en los prominentes recesos intertrabeculares. La RMNc proporciona detalles de la morfología cardíaca, con un 93.7% de sensibilidad y especificidad. Además, el refuerzo tardío con gadolinio permite identificar áreas de fibrosis miocárdica, lo que se considera factor pronóstico. Por la alta frecuencia de formas familiares, cuando se confirma el diagnóstico se recomienda el estudio familiar.

Clínica: disnea, insuficiencia cardíaca, arritmias y tromboembolismo sistémico. El 63% de los pacientes presenta caída de la fracción de eyección: la disfunción puede ser sistólica o diastólica. Las arritmias, incluida la FA, se reportan en el 25% de los adultos. Los eventos tromboembólicos se ven en 13-24% de los casos. Podrían relacionarse a la formación de trombina en la zona trabeculada del ventrículo, asociada a la reducción de la función sistólica. La presencia de FA favorece una mayor incidencia de eventos cardioembólicos. Debería considerarse el VI no compacto dentro del diagnóstico diferencial del ACV criptogénico o recurrente.

Tratamiento: control de la insuficiencia cardíaca y de las complicaciones tromboembólicas ya que son los eventos de mayor gravedad.

El tratamiento anticoagulante a largo plazo con AVK está indicado en pacientes con FA, cuando hubo embolismo sistémico, en presencia de trombo intracardiaco o cuando hay reducción de la FEY. La anticoagulación en pacientes con función sistólica conservada es controvertida.

Miocardiopatía asociada al embarazo

Las miocardiopatías constituyen una causa rara de insuficiencia cardíaca durante el embarazo. Las formas descritas incluyen: miocardiopatía periparto, dilatada e hipertrófica.

Miocardiopatía periparto: entidad de etiología desconocida que genera insuficiencia cardíaca durante los últimos meses del embarazo o en los primeros 5 meses del puerperio. Puede acompañarse o no de dilatación del ventrículo izquierdo.

Miocardiopatía dilatada: al igual que en la población no embarazada está caracterizada por el compromiso del ventrículo izquierdo con disfunción sistólica. De etiología desconocida, se manifiesta durante el primer y segundo trimestre.

Considerar tratamiento anticoagulante de manera similar a no embarazadas, esto es: anticoagular casos

con deterioro severo de la función sistólica o en presencia de FA o trombo intracardíaco.

Cardiopatía de estrés o síndrome de Takotsubo

Síndrome de disfunción ventricular izquierda aguda que simula un infarto de miocardio, en ausencia de alteración en la circulación coronaria. En la mayoría de los casos es reversible; Usualmente provocado por un estrés físico o emocional pero en un tercio de los casos no se identifica un desencadenante.

Más del 80% de los casos ocurren en mujeres mayores de 50 años, pero el sexo masculino puede estar en mayor riesgo de complicaciones y muerte.

Clínicamente se manifiesta como un síndrome coronario (SCA): dolor precordial, disnea, signos de insuficiencia cardíaca asociado a cambios en el ECG y elevación discreta de las enzimas cardíacas; Menos frecuentemente puede presentarse con shock cardiogénico, síncope, arritmias o muerte súbita. La mortalidad intrahospitalaria es comparable al SCA.

Los eventos tromboembólicos se presentan en el 12% de los casos, principalmente trombo en el VI causado por la estasis sanguínea producto de la aquinesia local y/o formación de aneurismas en la pared ventricular más la disfunción endotelial secundaria a inflamación y el estado pro coagulante inducido por catecolaminas.

Diferentes estudios encontraron una relación entre la presencia ecocardiográfica de aquinesia/disquinesia de la porción apical de la pared ventricular (balonización apical) y niveles de troponina I >10 ng/dl con la presencia de trombo en el VI. A su vez el nivel elevado de troponina I fue un predictor independiente de la formación de trombo VI. En cambio, troponina I <10 o la presencia de balonización en otras regiones de la pared del VI no se acompañaron de trombo.

No existen guías para el tratamiento del síndrome de Takotsubo. Inicialmente se manejan como un SCA.

En relación al tratamiento anticoagulante, hay pocos datos provenientes de registros y carecemos de estudios aleatorizados. La evidencia para el uso de anticoagulantes es de baja calidad y basada en recomendaciones de expertos. No se recomienda la anticoagulación de rutina.

- La ESC recomienda heparina seguida por AVK por al menos 3 meses en presencia de trombo en VI. Luego de los 3 meses se sugiere evaluación clínica y ecocardiográfica para documentar la resolución del trombo y la recuperación de la función del VI tras lo cual podrá suspender ACO.
- El BCHS recomienda anticoagulación a largo plazo en pacientes que tuvieron embolismo
- La anticoagulación profiláctica debería considerarse en pacientes con FA, pacientes de alto riesgo (al menos uno de: edad >75 años, inestabilidad hemodinámica, FEY <35% o regurgitación mitral moderada/severa) y en casos donde el eco muestre balonización de la punta del VI, aumento de troponina I y ST persistentemente elevado
- Excepcionalmente se ha utilizado la cirugía en trombos de gran tamaño e inestables a pesar de una anticoagulación adecuada.

Bibliografía

- Jung H, Yang PS. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Nationwide Cohort Study. *Chest*. 2019 Feb; 155 (2): 354-363.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, SharkeyKeigo D et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome: Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal*. 2018; 39: 2032–2046.
- Santoro, F, Stiermaier T, Tarantino N, De Gennaro L et al. Left Ventricular Thrombi in Takotsubo Syndrome: Incidence, Predictors, and Management: Results From the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006990.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the diagnosis and treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
- Kim E, Ozonoff A, Hylek EM et al. Predicting outcomes among patients with atrial fibrillation and heart failure receiving anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost*. 2015;114:70-7.
- Zeitler EP, Eapen ZJ. Anticoagulation and heart failure: a review. *Journal of atrial fibrillation*. 2015;8: 31-8.
- Subahi A et al: Isolated left ventricular non-compaction and recurrent strokes: to anticoagulated or not to anticoagulated, that is the question. *BMJ Case Rep*. 2017. 2017-220954.
- Finsterer J, Stöllberger C. Primary prophylactic anticoagulation is mandatory if noncompaction is associated with atrial fibrillation or heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;184:268-9.
- Goud A, Padmanabhan S. A rare form of cardiomyopathy: left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *J Community Hosp Internal Med Perspect*. 2016;6:29888.
- Mandaliya R et al: Left Ventricular Non-Compaction Syndrome Misdiagnosed as Dilated Cardiomyopathy on Several Occasions, Presenting With Recurrent Stroke. *Cardiol Res*. 2014;5(1):42-47.
- Elliott P. The new European Society of Cardiology guidelines on hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2015;101:506-8.
- Lewey J, Haythe J. Cardiomyopathy in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2014;38:309-17.
- Gulsin G, Serna S, Morris C, Taher A, Loke I. Takotsubo cardiomyopathy with left ventricular thrombus presenting as critical limb ischaemia. *Oxf Med Case Reports*. 2016;8:195-198.
- El-Battrawy I, Behnes M, Hillenbrand D et al. Prevalence, clinical characteristics and predictors of patients with thromboembolic events in Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Med Insights Cardiol*.
- Shantsila E, Lip GY. Antiplatelet versus anticoagulation treatment for patients with heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 15;9:CD003333.

Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas



Coordinador:
Rossi, Andrea
arossi@favaloro.org

Autores:
Etchevarría, Laura
Turdó, Karina

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Andrea Rossi declara haber recibido honorarios por parte de Aventis por concepto de asesoría, y de la Fundación Favaloro por concepto de actividades académicas. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	277
Anticoagulación en el post operatorio de remplazo valvular.....	277
Riesgo hemorrágico	277
Riesgo tromboembólico.....	278
Remplazos valvulares biológicos.....	281
Intensidad de anticoagulación.....	281
Asociación con antiagregantes plaquetarios	281
Válvulas mecánicas y embarazo	282
Conducta ante endocarditis	283
Nuevos anticoagulantes orales	284
Bibliografía	285

Introducción

El riesgo de eventos tromboembólicos por año sin terapia antitrombótica luego de un remplazo valvular varía según el tipo de válvula implantada (biológica o mecánica) y de la posición anatómica (tricúspide, mitral o aórtica). En las válvulas biológicas, es del 0,5-1% en posición aórtica, 1-3% en posición mitral y en prótesis mecánicas, 5-14% en aórticas, 23% en mitrales y > de 50% en remplazos múltiples. La cirugía de la válvula tricúspide no es frecuente, siendo la plástica valvular más común que el remplazo, por lo que la estadística es escasa y se estima un porcentaje de eventos similares a las válvulas mitrales.

Dado el riesgo tromboembólico, los pacientes con prótesis mecánicas necesitan recibir tratamiento con dicumarínicos de por vida. Las complicaciones trombóticas por los remplazos y las hemorrágicas por el tratamiento, son las más frecuentes en este grupo de pacientes.

Anticoagulación en el post operatorio de remplazo valvular

Luego de un remplazo valvular los pacientes tienen mayor riesgo de sangrado durante las primeras 48 horas producto de la hipotermia, la acidosis, la respuesta inflamatoria, la hemodilución, el consumo de los factores, la plaquetopenia con disfunción plaquetaria y la hiperfibrinólisis. A las 12 hs. del post operatorio, siempre que el coagulograma con recuento de plaquetas y el débito hemorrágico por los drenajes lo permita (< de 50 ml), se inicia heparina de bajo peso molecular (HBPM) o estándar (HNF) dependiendo de la función renal, en dosis bajas, como las utilizadas para profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa. Entre las 24-48 hs., se aumenta la heparina, siempre por debajo de la dosis terapéutica (Grado 2C) para minimizar el riesgo de sangrado post operatorio. Se aconseja mantener esta dosis hasta el retiro de los drenajes, que ocurre generalmente a las 48-72 hs. de la cirugía. A partir de aquí se administran dosis terapéuticas de heparina, HBPM 1 mg/kg cada 12 hs. o HNF 200 UI/kg cada 12 hs., en este último caso se usa habitualmente la heparina cálcica de administración subcutánea. Se administra heparina hasta el retiro de los cables del marcapasos transitorio (habitualmente a las 72 hs.) momento en que se inician los dicumarínicos (warfarina o acenocumarol). Si bien los mismos se podrían iniciar el día +1 o +2, dado que no se observa mayor hemorragia por administración precoz luego de una cirugía, teniendo en cuenta el retraso en el inicio de la acción, conviene mantener un consenso al respecto con los cirujanos cardiovasculares.

Riesgo hemorrágico

Es la consecuencia del tratamiento anticoagulante.

Antes de decidir el implante de una válvula mecánica es crucial estimar el riesgo individual de sangrado, que nos permite definir, en la mayoría de los casos, el tipo de válvula a remplazar.

Contamos con varias escalas para predecir estos eventos, pero la mayoría se refieren a pacientes con FA. Así, la edad > 75 años, antecedentes de ACV, sangrado gastrointestinal, anemia, enfermedad hepática, insuficiencia renal crónica, IAM reciente, HTA > 160 mm Hg y la plaquetopenia han sido asociados con eventos de sangrado mayor.

Los factores fármaco-genéticos también tienen influencia en el riesgo, en particular, los polimorfismos del citocromo P450, alelos CYP2C9*2 y CYP2C9*3. Los individuos portadores de los mismos requieren muy bajas dosis de warfarina. La variación en los genes que codifican la enzima vitamina K-epóxido reductasa (VKORC1) ha sido asociada a mayor sangrado dado que confiere mas susceptibilidad a la acción de la warfarina sobre esta enzima.

En general un buen interrogatorio más un coagulograma basal (que incluya TT) con recuento de plaquetas son suficientes para poder clasificar al paciente en alto o bajo riesgo de sangrado; por lo tanto no se recomienda indicar estudios exhaustivos de hemostasia antes de una cirugía cardiovascular.

La complicación hemorrágica menor es frecuente en los pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Se estima en un 10%, pero se presume que el porcentaje está subestimado. Por el contrario, la hemorragia mayor en estos pacientes es 1-2 %/año.

El riesgo de sangrado aumenta considerablemente cuando el RIN es > 4.5 y aumenta exponencialmente por arriba de 6.

Con RIN < 10 y en ausencia de hemorragia, la sola interrupción de la anticoagulación es suficiente para retornar al RIN deseado; sólo en pacientes con alto riesgo de sangrado se debe considerar dosis bajas de vitamina K (1-2 mg) vía oral.

Con RIN > 10, se sugiere administrar vitamina K en dosis más altas (3-5 mg) vía oral o IV.

El sangrado intracraneano generalmente es el más grave (0,5-1 %/año) con una mortalidad mayor al 50%. Las consecuencias neurológicas dependerán de su magnitud. Se pueden observar hematomas subdurales o hemorragias parenquimatosas cerebrales, como hematomas lobares, hemorragia aneurismática o la transformación hemorrágica de un infarto cerebral que no siempre requiere la suspensión de la terapia, cuando se trata, por ej., de “puntillado” hemorrágico. En la mayoría de los casos hay que revertir el efecto de los ACO. A veces con la simple reversión y observación es suficiente, en otras el tratamiento es quirúrgico. La discontinuación temporaria de la warfarina por 1-2 semanas parece ser relativamente segura.

Si el sangrado compromete la vida, independientemente de la localización, se deben transfundir hemocomponentes (glóbulos rojos, plasma fresco congelado), concentrado de factores, vitamina K EV y eventualmente rFVIIa, aunque para este último no existe suficiente evidencia. La decisión de cuándo restablecer la terapia anticoagulante sigue siendo un dilema y una tarea multidisciplinaria, donde luego de discutir los riesgos, informarlos al paciente y a la familia, hay que consensuar entre los diferentes especialistas la introducción de la misma. En el caso de la hemorragia cerebral, esto se hace generalmente a las 2-3 semanas del evento, dependiendo del motivo que la generó y el riesgo embólico del paciente. En los pacientes de alto riesgo embólico, con hemorragia intracerebral pequeña y “controlada” se puede reiniciar luego de 1 semana del sangrado. En el caso de un traumatismo se reanudará el tratamiento dicumarínico del mismo modo en que el paciente venía recibiendo, pero si el sangrado fue espontáneo se recomendará un RIN menor.

Si se trata de una hemorragia digestiva y el sangrado se pudo solucionar por vía endoscópica, se restaurará la terapia anticoagulante dentro de la semana del evento dependiendo del riesgo embólico y de re sangrado.

Riesgo tromboembólico

Es la complicación de las prótesis mecánicas.

El relativo bajo porcentaje anual de sangrado mayor (1-2%) con dicumarínicos favorece la colocación de válvulas mecánicas. Esto implica un riesgo tromboembólico importante que disminuye significativamente con la terapia anticoagulante. Las válvulas mecánicas tienen un potencial trombótico significativamente mayor que las biológicas. Existen 3 tipos de válvulas mecánicas típicas, la caged-ball (jaula-bola o jaula-disco) muy trombogénica, la tilting-disk (un disco inclinado) con riesgo intermedio y las bileaflet (2 discos o bivalva) con menor riesgo. Las 2 primeras ya no se colocan.

El número de eventos está directamente relacionado a la posición de la válvula. La incidencia de embolia mayor definida cuando causa muerte, provoca un déficit neurológico invalidante o residual, o lleva a una isquemia periférica que requiere cirugía se estima en un 4 %/año con válvulas mecánicas. La terapia con AAS disminuye el riesgo a 2,2 %/año y con dicumarínicos a 1 %/año, incluyendo válvulas aórticas y mitrales mecánicas.

La trombosis valvular es otra de las complicaciones de estas válvulas y también está directamente relacionada al tipo y posición. Puede provocar descompensación hemodinámica y requiere en algunos casos de terapia trombolítica, terapia quirúrgica o simple observación con intensificación del tratamiento anticoagulante. Las terapias fibrinolíticas o quirúrgicas, cuando existe descompensación hemodinámica, continúan siendo un desafío. La mortalidad quirúrgica en la urgencia es muy alta (17-40%). En un estudio, publicado por Mankad S et al (Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2012) sobre pacientes a los que se les administró tratamiento fibrinolítico se observó mejoría hemodinámica en el 71% de los casos, aunque el 33% requirió más de un curso de fibrinólisis. La mortalidad fue del 12%, con 5% de complicaciones hemorrágicas y 15% de eventos embólicos.

Los predictores importantes de complicaciones son: la clase funcional NYHA (New York Heart Association), la presencia de shock, taquicardia sinusal, hipotensión, historia previa de ACV, la extensión del trombo sobre el anillo valvular y el área del trombo. Los factores predictores independientes de complicaciones son: el área del trombo por ETE y ACV previo. Un área <0,8 cm² identifica pacientes de bajo riesgo para complicaciones de trombolisis, independientemente de la clase funcional NYHA. Teniendo en cuenta estos lineamientos, la AAC/AHA y la ACCP realizaron las siguientes recomendaciones:

- 1) trombosis en válvula izquierda con clase funcional NYHA III-IV o gran trombo, se sugiere cirugía a la brevedad (Grado 2C).
- 2) trombosis en válvula izquierda con clase funcional II-III-IV con pequeño o gran trombo, si el paciente tiene alto riesgo quirúrgico o la cirugía no es viable, se debe considerar la terapia trombolítica (Grado 2C).
- 3) trombosis en válvula izquierda con clase funcional I-II, con pequeño trombo (área <0,8 cm²), la terapia fibrinolítica está recomendada, alternativamente se debe considerar la HNF (Grado 2C).
- 4) trombosis en válvula derecha con clase funcional III-IV o gran trombo, se sugiere terapia trombolítica, baja incidencia de embolismo (Grado 2C).

Luego de la terapia fibrinolítica se debe iniciar terapia con HNF y continuarla hasta 24-48 horas después de haber obtenido un RIN terapéutico. Si el paciente presentó la trombosis en rango óptimo de ACO se sugiere llevar el RIN a 2.5-3.5 para prótesis aórticas y 3.0-4.0 en válvulas mitrales o tricúspides y adicionar AAS. En caso contrario, se recomienda alcanzar el rango estándar deseado y adicionar AAS.

Anticoagulación en remplazos valvulares biológicos

La mayor ventaja de las válvulas biológicas es la baja tasa de tromboembolismo a largo plazo es por ello que muchos de estos pacientes con remplazos valvulares con bioprótesis aórticas y mitrales no requerirán anticoagulación a largo plazo. Pero se describe incremento del *stroke* en posoperatorio temprano dentro de los 90 hasta 180 días. El beneficio potencial de la anticoagulación debe ser balanceada en relación al riesgo de sangrado (Grado IIa/B-NR)

La ACC/AHA/ESC recomiendan la anticoagulación RIN target 2,5 en pacientes que reciben implantes con bioprótesis aórticas (Grado II b) y mitrales (Grado IIa) con extensión de la duración de la anticoagulación, incluso hasta 6 meses, en el caso de la ACC/AHA (Grado IIa/B-NR). El ACCP (Chest 2012), último publicado, recomienda solo anticoagulación por 3 meses en válvulas mitrales biológicas (Grado 2C) pero esta publicación es antes de los estudios observacionales que sugieren el beneficio de ACO en válvulas aórticas también.

Luego se recomienda aspirina 75 a 100 mg día (Grado 2C), no obstante no hay consenso de la duración de este tratamiento en esta población.

El riesgo de *stroke* y la tasa de mortalidad son más bajas en pacientes que son anticoagulados por al menos 6 meses luego del implante de una bioprótesis en comparación a aquellos pacientes que no recibieron dicho tratamiento.

La anticoagulación para bioprótesis también está avalada por los reportes de pacientes con trombosis de remplazos valvulares mitrales y aórticos biológicos, fenómeno que puede evitarse con la anticoagulación con dicumarínicos, (JACC 2017).

Algunos expertos usan un DOACs *off level* como alternativa a los dicumarínicos, en pacientes con bioprótesis que requieran anticoagulación prolongada por FA, una vez pasados los 3 primeros meses de la cirugía, pero hay poca evidencia de su uso en este escenario.

En bioprótesis tricuspídeas se recomienda anticoagulación con dicumarínicos durante al menos 3 meses.

La TAVR (reemplazo valvular aórtico transcatheter, también conocida como TAVI por su sigla en inglés), es una prótesis biológica montada sobre un soporte metálico expandible que se inserta transcatheteramente dentro de la válvula aórtica nativa con estenosis. En estudios randomizados controlados de TAVR, (protocolos de investigación) se incluyó terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel durante los primeros 3 a 6 meses para minimizar el riesgo de tromboembolismo. La recomendación actual se basa en los resultados de estos estudios, sin evaluación de lo apropiado de la decisión del tratamiento antiplaquetario. No existen estudios que comparen diferentes estrategias antitrombóticas. Datos publicados en el estudio PARTNER sugieren la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel durante 6 meses.

En un registro multicéntrico, Del Trigo M et al encontraron que el aumento del riesgo del deterioro hemodinámico valvular, luego de una TAVR, fue asociado, entre otras causas, a la falta del tratamiento anticoagulante con warfarina; del mismo modo Makkar RR et al observaron una mejora significativa del movimiento valvular en pacientes anticoagulados con probable trombosis subclínica después de TAVR, comparada con

la terapéutica antiagregante doble, aunque la diferencia en la incidencia de *stroke* o TIA no fue significativa. Las guías de la ACC/AHA/Society Thoracic Surgeons/ESC y la ACCP recomiendan aspirina 100 mg de por vida (Grado 2C) asociado a clopidogrel 75 mg por 6 meses, las primeras sociedades y en el caso del ACCP durante 3 meses (Grado 2C). Si el paciente tiene que recibir anti Vit K, se sugiere no dar clopidogrel (Consenso de expertos, ACCF/AATS/SCAI/STS).

El AHA/ACC (2017) recomienda que sería razonable anticoagulación RIN 2,5 por al menos 3 meses luego de TAVR en pacientes con bajo riesgo de sangrado. Esta recomendación esta basada en estudios que muestran trombosis valvular por TAC multicorte, en pacientes que recibían tratamiento antiagregante solamente, pero no en quienes recibían anticoagulación, (Grado IIb/B-NR). No obstante la relevancia subclínica de esta trombosis valvular aún no se ha establecido.

Las pautas actuales recomiendan anticoagulación oral además de AAS para pacientes sometidos a TAVR con FA concurrente o riesgo alto de ETV. Si bien los DOACs han demostrado eficacia y seguridad en pacientes con FA y tromboembolismo venoso, el esperado estudio GALILEO se detuvo prematuramente; el régimen antitrombótico se basó en rivaroxabán 10 mg y AAS 100 por 3 meses seguido de rivaroxabán solo, en comparación con antiplaquetarios (AAS 100 y clopidogrel 75) por 3 meses seguido por AAS sola, se excluyeron pacientes con FA. Los análisis preliminares del estudio mostraron que el mismo se asoció con una mayor incidencia de tromboembolismo, hemorragia y muerte por todas las causas.

Un pequeño estudio (JACC 2017) demostró que el apixabán podría ser utilizado post-TAVR, con un menor riesgo de hemorragia en comparación con el AVK.

Actualmente hay varios estudios en curso con anticoagulantes orales (DOACs/AVK), uno de ellos el estudio AVATAR (AVK o DOAC apixabán 2,5 cada 12 hs o edoxabán 30 o 60 mg con o sin AAS) cuyos primeros datos se conocerán en 2020.

No obstante el uso de anticoagulantes (DOACs/AVK) en TAVR sigue siendo un tema de investigación, algunos de los ensayos en curso: POPular-TAVI; ATLANTIS; ENVISAGE-TAVI AF; AUREA.

Con respecto a los **homoinjertos** obtenidos de donantes cadavéricos o de las ablaciones de receptores de trasplante cardíaco, constituyen la mejor opción para el remplazo valvular en pacientes con endocarditis infecciosa. No requieren tratamiento anticoagulante y sólo por paralelismo con las válvulas aórticas biológicas se sugiere aspirina por 3 meses. En el caso de la **cirugía de Ross** (autoinjerto pulmonar en posición aórtica) no existe bibliografía que avale el uso de aspirina, no obstante muchos cirujanos cardiovasculares la sugieren durante 3 meses, dado la cantidad de suturas quirúrgicas que lleva la misma.

En las reparaciones valvulares mitrales se recomienda anticoagulación con dicumarínicos con RIN diana 2,5 por 3 meses seguido de aspirina de 50 a 100 mg por día.

En las reparaciones valvulares aórticas se sugiere aspirina 50 a 100 mg por día.

La recomendación de anticoagulación temprana luego de la reparación de la válvula mitral es similar a la de 2014 AHA/ACC así como a la de ESC de 2012 pero difiere la novena guía ACCP 2012, que sugería aspirina.

Para **enfermedad valvular reumática** con **RS** y diámetro de aurícula izquierda (AI) > 55 mm se sugiere dicumarínicos (**Grado 2C**). En caso de que la AI sea < 55 mm no se recomienda ni anticoagulación ni aspirina (**Grado 2C**).

Tabla: recomendaciones de terapia antitrombótica en prótesis valvulares

		Aórtica RIN	Mitral RIN
A C C	Prótesis mecánica + bajo riesgo de sangrado	2.5 2.5 + AAS	3.0 3.0 + AAS
	Bioprótesis	2.5 (3-6 meses) Luego AAS	2.5 (3 meses) Luego AAS
	Reparación valvular	AAS	2.5 (3-6 meses) Luego AAS
/ A H A	Prótesis mecánica Bajo riesgo trombotico + factores de riesgo (FA, Fey <35%, ACV previo)	2.5 3.0	3.0 3.0
	Riesgo intermedio + Factores de riesgo	3.0 3.5	3.5 3.5
E S C	Alto riesgo trombotico + factores de riesgo	3.0 3.5	3.5 4.0
	Bioprótesis	2.5 (3 meses)	2.5 (3 meses)

Adaptado de Guías de ACC/AHA y ESC

Las diferentes guías para terapia antitrombótica, ACC/AHA, ACCP y ESC en pacientes con prótesis valvulares coinciden en varios aspectos y difieren en otros, según el tipo de válvula implantada y las características de los pacientes.

Intensidad de anticoagulantes en remplazos valvulares mecánicos

Todos los pacientes con válvulas protésicas mecánicas deben recibir anticoagulación oral de por vida (Grado 1C); en el post-quirúrgico inmediato debe utilizarse heparina de bajo peso molecular hasta lograr un RIN terapéutico durante 2 días consecutivos con anticoagulantes orales (Grado 2C).

Para las prótesis valvulares tipo: St. Jude Medical bidisco, debe lograrse un RIN de 2,5 (rango entre 2,0-3,0) (Grado 1A). En las prótesis bidisco y disco basculante en posición mitral y en prótesis bidisco aórticas con fibrilación auricular, se recomienda RIN: 3,0 (rango 2,5-3,5).

Para pacientes con prótesis valvulares aórticas bidisco tipo On.X sin otro factor de riesgo para tromboembolismo se sugiere RIN 2 a 3 durante los primeros 3 meses de la cirugía luego RIN 1,5 a 2. Las mismas válvulas en posición mitral RIN: 2,5-3,5

Para pacientes con prótesis valvulares mecánicas tricuspídeas se sugiere anticoagulación con dicumarínicos RIN diana 3.

Remplazos valvulares y terapia antiagregante

- Válvulas protésicas mecánicas:

El agregado de con aspirina a dosis de 80-100 mg/día a la anticoagulación está recomendado en pacientes con válvulas en posición mitral de tipo bidisco o disco basculante con fibrilación auricular (**Grado 2C**). La ESC (GradoIIb), AHA/ACC (Grado I 2017) recomienda aspirina (75 a 100 mg día) junto con la anticoagulación oral en todos los pacientes con prótesis valvulares mecánicas. En los análisis realizados se encuentra evidencia de alta calidad respecto a la reducción significativa de los eventos tromboembólicos, y evidencia de moderada calidad de respecto a el incremento moderado de sangrados mayores con el tratamiento combinado.

En las prótesis con elevado riesgo tromboembólico -según la localización, el modelo de la válvula, la presencia de eventos tromboembólicos previos o trombofilias-, la asociación de bajas dosis de aspirina (100 mg/día) es bien tolerada, reduce los eventos embólicos, sin aumento significativo de complicaciones hemorrágicas (**Grado 2A**).

Además debe asociarse aspirina 100 mg/día, ante la presencia de eventos tromboóticos bajo tratamiento anticoagulante y en pacientes con enfermedad coronaria o vascular (**Grado 1C**).

La ACCP recomienda asociar aspirina en todos los pacientes con válvulas mecánicas con bajo riesgo de sangrado (**Grado 2C**). No están recomendadas dosis de aspirina mayores a 500 mg/día.

En pacientes con válvulas mecánicas que fueron sometidos a angioplastia coronaria y requerirían la doble terapia antiagregante se recomienda dicumarínicos + clopidogrel, durante 1 mes en *stent* sin droga y 3 o 6 meses en *stent* con droga, dependiendo de la droga del *stent*. Luego de este período suspender el clopidogrel y pasar a dicumarínicos + aspirina. En casos de muy alto riesgo coronario o múltiples *stents* colocados de forma consecutiva, los pacientes reciben triple esquema (dicumarínicos + aspirina + clopidogrel) durante el tiempo recomendado anteriormente y consensuado con el cardiólogo.

Durante el triple esquema debe realizarse un control estricto del RIN el cual debería mantenerse en el límite inferior de su rango.

Debería evitarse el uso de prasugrel o ticagrelor como parte del triple esquema.

- Válvulas protésicas biológicas

Este tipo de prótesis presenta una reducción del riesgo tromboembólico, con una incidencia anual de 1% al 3% de tromboembolismo que baja al 0,5% al 1% en posición aórtica.

En pacientes con remplazo mitral biológico y con procesos tromboóticos por enfermedad vascular o coronaria o que además fueron sometidos cirugía de by pass coronario se recomienda sumar aspirina 100 mg/día al tratamiento anticoagulante.

En pacientes con válvulas biológicas, el ACCP recomienda aspirina 100 mg/día después de 3 meses del tratamiento con dicumarínicos y continuarla indefinidamente (Grado 2C).

La ESC recomienda dicumarínicos y AAS 100 mg durante 3 meses y no sugiere continuarlos después de los 3 meses (Clase IIaB).

No obstante teniendo en cuenta que se trata de pacientes añosos (> 65 años) y que en su mayoría tienen otros factores de riesgo cardiovascular (DBT/HTA/DLP) y aplicando las recomendaciones de la ACCP, parece conveniente cuando suspenden ACO a los 3 meses que continúen con AAS 100 mg /día.

Válvulas mecánicas y embarazo

En estas pacientes el riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas es mayor, debido a que el embarazo predispone a un estado de hipercoagulabilidad, aumenta el gasto cardíaco, retiene agua y sodio, provocando alteraciones de la enfermedad cardíaca existente.

En trabajos recientes y teniendo en cuenta el Estudio ROPAC, que estudió mujeres embarazadas con válvulas mecánicas, las complicaciones maternas, fetales y materno-fetales, deben considerarse y descurtirse con la paciente para el manejo anticoagulante. La presencia de embarazo en mujeres con válvulas protésicas mecánicas es un factor de mal pronóstico por sí mismo. Otros factores son el sitio de la válvula sustituida (mitral, aórtica o doble), la dosis de warfarina (<5 mg o >5 mg), y el tipo de anticoagulante que se utilizó en el primer trimestre.

La anticoagulación en las pacientes en edad reproductiva con prótesis mecánicas debe ser equilibrada para prevenir el riesgo teratogénico (4-7%), toxicidad fetal y hemorragias.

Si bien los dicumarínicos demuestran mejor protección antitrombótica valvular en la madre, también se observa mayor riesgo de embriopatía, malformaciones fetales, pérdida fetal y complicaciones hemorrágicas (cruzan la placenta). Con respecto a la HBPM se asocia con un riesgo alto de trombosis valvular, quizás por niveles de antiXa subóptimos o falta de adherencia, pero es el tratamiento de menor riesgo fetal (no cruza la placenta).

Las guías recomiendan: durante el 1er. trimestre, si la dosis de dicumarínicos es baja (menos de 5 mg de warfarina o menos de 2 mg de acenocumarol) se podría continuarlos (IIaC) con controles cada 2 semanas o HBPM entre la semana 5 y 12 si se prioriza el riesgo fetal sobre el materno (teniendo en cuenta la preferencia de la madre); en caso de dosis mayores de AVK se sugiere HBPM entre semana 5 y 12, en 2 dosis diarias con ajuste según pico de antiXa 0.8-1.2 IU/ml, en aórticas y 1.0-1.2 IU/ml, en mitrales y válvulas derechas (IIaC). Si es la preferencia de la paciente luego de discutir riesgos y beneficios rotar a HBPM o

HNF siempre a dosis ajustadas. En el 2° y 3er. trimestre, se prefieren utilización de anticoagulantes orales, como la opción más segura para la madre hasta la semana 36 (IC), y luego HBPM/HNF periparto (IC)

Si la madre decide evitar el riesgo fetal asociado con la terapia con AVK, se sugiere HBPM a dosis terapéuticas, con los mismos ajustes que se indican en 1er trimestre.

El parto debe ser planificado y la cesárea es de preferencia cuando el riesgo de trombosis valvular es alto y de elección cuando se inicia mientras la paciente todavía recibe AVK. La última dosis de HBPM debe ser administrada 24 hs antes de la planificación del parto o cesárea. Solo en pacientes de muy alto riesgo embólico se rotará a HNF hasta 4-6 hs antes de la anestesia epidural.

En las pacientes de bajo riesgo embólico (reemplazos aórticos < 5 %/año) puede utilizarse HBPM durante todo el embarazo; todas estas recomendaciones presentan un grado de evidencia nivel C, dado que no queda claro que algún régimen sea superior a otro, y muchas veces se basa en la experiencia del médico o en aspectos económicos.

Si bien las guías no se ponen de acuerdo con respecto al uso de aspirina, parece estar justificado en las pacientes de alto riesgo embólico (> de 10 %/año).

Es muy importante controlar semanalmente el nivel de la HBPM para mantener un pico de factor anti-Xa, según lo detallado entre las 4-6 horas de su administración, y un valle mayor o igual a 0.6 IU/ml ya que las HBPM tienen una depuración renal acelerada durante el embarazo y se describieron trombosis valvulares con niveles pico adecuados, (pero la evidencia de esto último es limitada)

Endocarditis (EI) y anticoagulación

En esta situación tan particular, el manejo de la anticoagulación requiere una evaluación minuciosa y personalizada, y las recomendaciones existentes varían en cada situación clínica, debido a la poca evidencia. El diagnóstico de endocarditis de válvula nativa no es una indicación en sí misma para iniciar anticoagulación. Los datos limitados disponibles sugieren que ni la terapia anticoagulante ni la aspirina reducen el riesgo de embolia en pacientes con EI. Por lo tanto, no están indicadas para reducir el riesgo de complicaciones tromboembólicas en la EI. Algunos expertos sostienen que la incidencia de ACV isquémico con transformación hemorrágica complicando a pacientes con endocarditis infecciosa anticoagulados, está sobrestimada. Aunque el riesgo de recurrencia temprana es de 1% a 3% en la endocarditis en general, ciertamente es muy superior en los pacientes con prótesis valvulares. La incertidumbre es, si la suspensión de la anticoagulación aumenta el riesgo trombotico sobre las válvulas y su posterior embolización. La anticoagulación con la finalidad de prevenir el ACV isquémico no se recomienda en pacientes con diagnóstico reciente de endocarditis bacteriana.

El equilibrio entre los defensores o retractores de la anticoagulación, depende de múltiples factores, como tamaño de la vegetación o su movilidad, la localización, la virulencia del germen, o la presencia de transformación hemorrágica.

Existe poca evidencia que indique que la anticoagulación disminuye el riesgo de embolización en pacientes con válvulas protésicas, pero los datos son contradictorios.

En conclusión cuando un paciente ingresa con diagnóstico de endocarditis infecciosa, como primera medida se discontinúa el tratamiento anticoagulante, si el paciente está estable sin signos neurológicos y muchas veces sólo con hemocultivos positivos con vegetaciones no detectables por ecocardiograma transesofágico, a las 48 horas puede reiniciarse.

AHA	ESC	ACCP
Discontinuar todas las formas de anticoagulación en pacientes con endocarditis infecciosa con válvulas mecánicas que han experimentado un evento embólico en SNC por lo menos durante 2 semanas.	En pacientes con hemorragia intracraneal y válvulas mecánicas, la HBPM o la HNF, debieran iniciarse tan pronto como sea posible después de una intensa discusión multidisciplinaria	En pacientes con válvulas protésicas que estén bajo tratamiento anticoagulante y desarrollen endocarditis infecciosa, se sugiere discontinuar la anticoagulación en el momento de la presentación inicial, hasta que quede claro que no se requieren procedimientos invasivos y el paciente se ha estabilizado, sin signos de compromiso del SNC. Cuando el paciente se considera estable sin contraindicaciones o complicaciones neurológicas, se sugiere restaurar la terapia anticoagulante.

Adaptación Guías AHA/ESC/ACCP: endocarditis infecciosa

Nuevos anticoagulantes orales

La terapia anticoagulante oral con inhibidores directos de la trombina o con anti-Xa no deben utilizarse en pacientes prótesis valvulares mecánicas. (Nivel de evidencia: B).

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos sólo ha aprobado los AOAD (dabigatrán, apixabán, y rivaroxabán) para la profilaxis de cardioembolismo en pacientes con FA no valvular y para profilaxis y tratamiento de TEV.

Varios informes de casos han demostrado trombosis en las válvulas cardíacas mecánicas a pesar de terapéutica con dabigatrán en dosis mayores que en FA y monitorizadas. El ensayo RE-ALIGN (estudio randomizado de fase II para evaluar la seguridad y farmacocinética del dabigatrán etexilate en pacientes después de remplazo valvular mecánico) se detuvo prematuramente por las excesivas complicaciones trombóticas en la rama de dabigatrán (5% versus 0%).

Además el sangrado mayor fue superior con dabigatrán (4%) versus (2%) en la rama de warfarina.

El estudio ARISTOTLE (compara apixabán vs warfarina) analizó un subgrupo de pacientes con antecedentes de remplazos valvulares con implantes de válvulas biológicas observándose una ventaja por sobre la warfarina, lo que no se reflejó en pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas; donde se ha contraindicado su uso.

La FDA ha emitido una contraindicación específica para el uso de este producto en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Estos agentes tampoco se recomiendan para prótesis biológicas que requieren anticoagulación debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad.

En pacientes con FA y remplazo valvular aórtico biológico, que requieren anticoagulación por la FA, alejándonos del post operatorio, quizás se pueda considerar la indicación (*off-label*), principalmente en los pacientes que ya venían recibiendo un DOACs.

Bibliografía

- Whitlock RP, Sun JC, Frenes SE et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. 2012; 141 (2) (Suppl): e576S-e600S.
- Lung Bernard, Rodés Cabus Josep. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart Journal*. 2014; 35, (42): 2942-9.
- Del Trigo M, Muñoz García A, Wijeyesundera H, Nombela Franco L, Cheema A et al. Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement. Multicenter Registry. *JACC*. 2016; 67, (6): 644-55.
- Makkar R R, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty K F, Kofoed O et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2015-24.
- Singh Randhawa M et al. Can patients with infectious endocarditis be safely anticoagulated? *Cleveland Clin J Med*. 2016; 83, (3): 169-171.
- Xu Z, Wanz ZP, Yin SL, Liu LJ, Zhang X. Is low anticoagulation intensity more beneficial for patients with bile fret mechanical mitral valves? A meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2016; 57, (1): 990-9.
- Eikelboom JW, Camally SJ, Bruckman M, Granger CB, Kappetein AP et al: RE-ALING Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013; 369, (13): 1206-14.
- Iris M. van Hagen et al on behalf of the ROPAC investigators and EURObservational Research Programme (EORP). *Circulation*. 2015; 132: 132-142.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132:1435–1486.
- Alshawabkeh L et al. Anticoagulation During Pregnancy. *JACC*. 2016; 68 (16): 1804-1813.
- Nishimura et al. 2017 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline. *JACC*. 2017 Vol. 70, (2): e252-e289
- Head et al, 2017, ESC European Heart Journal. 2017;38:2183-2191.
- Baumgartner et al, 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38:2739-2791.
- Zagrokek et al, 2018 ESC Guidelines for the management of valvular heart disease during pregnancy *European Heart Journal*. 2018;39:3165-3241.
- Mark P. Ranasinghe, Karlheinz Peter and James D. McFadyen, Thromboembolic and Bleeding Complications in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights on Mechanisms, Prophylaxis and Therapy. *J Clin Med*. 2019, 8, 280; doi:103390/jcm8020280.

Manejo de la anticoagulación periablación y cardioversión eléctrica en fibrilación auricular

**Coordinador:**

Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Autores:

Chialvo, Lucrecia
Cortés, Verónica
Sanocio, Lucrecia

Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2017.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	289
Ablación por catéter.....	289
Complicaciones	289
Estrategias de anticoagulación	289
Antagonistas de vitamina K	289
Anticoagulantes de acción directa.....	290
Cardioversión eléctrica	291
Bibliografía	292

Abreviaturas

ACO	anticoagulación
APX	apixabán
AOAD	anticoagulantes orales de acción directa
CHADS2	índice de riesgo embólico para fibrilación auricular no valvular
CHA2DS2 VASc	ídem
CVE	cardioversión eléctrica
DBT	dabigatrán
ETE	ecocardiograma transesofágico
HBPM	heparinas de bajo peso molecular
RVX	rivaroxabán
TCA	tiempo de coagulación activado

Introducción

LA FA es la arritmia supraventricular más común. Se caracteriza por una alteración en la contracción de la aurícula predisponiendo a un estado proinflamatorio y protrombótico a nivel auricular que se evidencia por el incremento de los complejos trombina-antitrombina y F1+2. El tromboembolismo es su complicación más temida y afecta de <1 a >12% de los pacientes, según el nivel de riesgo (índices CHADS2 y CHA2DS2VASc). En consecuencia la terapia antitrombótica (TAT) es un aspecto fundamental del cuidado de los pacientes portadores de FA. Ésta cobra especial relevancia cuando se intenta revertir la arritmia a ritmo sinusal. La reversión del ritmo puede intentarse con tratamientos farmacológicos o no farmacológicos (ablación y cardioversión eléctrica). En este capítulo nos referiremos al manejo de la terapia antitrombótica en estas dos últimas situaciones clínicas.

Ablación

La ablación por catéter de radiofrecuencia es una opción efectiva de tratamiento para pacientes con FA sintomática refractaria a drogas. La técnica más comúnmente empleada es el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares. La complejidad del procedimiento acarrea complicaciones.

Los pacientes con FA que se someten a ablación por catéter incrementan el riesgo de eventos tromboembólicos durante, inmediatamente y en forma alejada al procedimiento, incluso semanas a meses.

Varios mecanismos se han propuesto para explicar la aparición de eventos tromboembólicos:

- formación de trombo sobre catéter o dentro del introductor con el cual se realiza la punción transeptal para acceder a la aurícula izquierda.
- daño endocárdico secundario al catéter, actuando como nido para la formación de trombo.
- atontamiento del tejido auricular.

Complicaciones de la ablación por catéter

El 5 a 7% de los pacientes sufren complicaciones severas que pueden comprometer la vida en 2 a 3%. (Tabla 1). Por ello resulta fundamental administrar un TAT adecuado que minimice las complicaciones tromboembólicas relacionadas con el procedimiento.

En la literatura existen diferentes abordajes de TAT que dependen de la experiencia de cada centro y de la tecnología disponible.

Tabla 1. Complicaciones relacionadas con la ablación por catéter en FA

Complicaciones que comprometen la vida	Muerte periprocedimiento	<0,2%
	Injuria esofágica (perforación/fístula) #	<0,5%
	ACV periprocedimiento (incluye AIT y embolismo aéreo)	<1%
	Taponamiento cardíaco	1-2%
Complicaciones severas	Estenosis de venas pulmonares	<1%
	Complicaciones vasculares	2-4%
	Parálisis persistente del nervio frénico	1-2%
	Otras severas	1%
Otras complicaciones moderadas o menores		1-2%
Significado desconocido	Embolismo cerebral asintomático (ACV silente) Exposición a radiación	5-20%

Sospechar fístula aurículoesofágica ante la triada de: fiebre sin foco + dolor retroesternal + ACV/AIT (7 a 30 días post procedimiento).

Estrategias de anticoagulación (Figura 1)

Dicumarínicos antagonistas de la vitamina K (AVK)

I. Preablación: el paciente debe estar anticoagulado durante 4 semanas previas al procedimiento manteniendo un INR 2-3 (se sugiere control semanal).

En caso de sospecha de incumplimiento, mala adherencia, TAT inadecuado o ineficiente, se debe realizar ETE para descartar la presencia de trombo auricular. Si el ETE lo evidencia, se debe contraindicar el procedimiento y posponerlo hasta lograr TAT adecuado y desaparición del trombo.

Existen dos estrategias:

- **SIN interrupción del AVK**, basados en el estudio COMPARE (estudio aleatorizado, multicéntrico en pacientes con FA no paroxística con un CHADS2 >2) que comparó la ablación con y sin interrupción de warfarina. Se observó menor tasa de TE (punto final primario) en el grupo que no discontinuó warfarina (0,25% vs 4,9%; P<0,001). Las tasas de sangrado mayor y derrame pericárdico fueron similares entre ambos grupos y hubo menos sangrado menor en el grupo que continuó warfarina (4,1% vs 22%, (p < 0,001). Cabe destacar que se utilizó ecocardiograma intracardiaco en todos los procedimientos.

- **CON suspensión del AVK**, (3 días para acenocumarol, 5 días para warfarina). Se debe rotar a enoxaparina 1 mg/kg cada 12 hs los dos días previos o cuando INR sea <2.0. Última dosis de enoxaparina, 24 hs previas al procedimiento. Si el paciente presenta riesgo elevado de TE (CHADS2 >3, prótesis mecánica en posición mitral o ACV previo) administrar enoxaparina al 50% de la dosis, 12 hs preprocedimiento.

En pacientes con falla renal, utilizar heparina sódica por bomba de infusión continua y suspenderla 3 hs previas con control de APTT previo al procedimiento.

Se debe realizar control de INR el día previo y, en caso necesario, administrar vitamina K.

II Durante la ablación: durante el procedimiento se sugiere realizar bolo de heparina inmediatamente de alcanzado el acceso vascular y previo a la punción transeptal, seguido de una dosis estándar de heparina sódica en infusión continua por bomba para mantener un TCA entre 300 y 400". El TCA debe ser monitoreado cada 15 minutos. Al finalizar procedimiento revertir heparina con sulfato de protamina en caso de INR 2-3 (por ej., paciente que no interrumpió AVK).

III. Post ablación: continuar con el AVK si no fue interrumpido y el INR se mantiene en 2-3. Si, por el contrario, los AVK fueron suspendidos, reiniciarlos la misma noche de la ablación; además administrar enoxaparina 0,5 mg /kg a las 6 hs de finalizado el procedimiento (cada 12 hs por dos dosis), continuando con dosis plenas de enoxaparina a partir de la tercera dosis y hasta alcanzar INR 2-3. En caso de falla renal, utilizar HNF. Controlar INR a la semana del procedimiento.

La anticoagulación debe ser mantenida como mínimo por 8 semanas posterior a la ablación, y se deberá continuar indefinidamente en caso de alto riesgo de ACV basados en los índices de riesgo TE (CHADS2 o CHA2DS2VASc). Esta recomendación está basada en la observación de recurrencias asintomáticas de FA posterior a la ablación y a la falta de estudios aleatorizados y controlados que evalúen la suspensión de la anticoagulación en esta población de pacientes.

Anticoagulantes orales de acción directa (AOAD) DBT, RVX, APX

Estas drogas han sido recientemente introducidas para la prevención de TE en FA no valvular. Los estudios clínicos han demostrado que tienen una eficacia similar a la warfarina en prevención de ACV/AIT en pacientes con FA no valvular, presentado menor tasa de sangrado (especialmente ACV hemorrágico). Además los AOAD ofrecen un mejor perfil farmacocinético sin la necesidad de realizar monitoreo de anticoagulación.

La evidencia del uso de AOAD en ablación proviene de pequeños estudios retrospectivos observacionales. Estos estudios no muestran diferencias en eficacia y seguridad con respecto a AVK. Por lo tanto el manejo periprocedimiento con los ADOC es aún controvertido

Al igual que con los AVK existen 2 estrategias: con o sin suspensión del AOAD. La más ampliamente usada es con suspensión.

Con suspensión

I. Pre ablación: realizar ETE previo a procedimiento. Suspender AOAD. DBT: ver Tabla 2; RVX o APX, los 2 días previos.

Tabla 2. Tiempo de suspensión de DBT en relación a función renal

Volumen de filtrado glomerular (ml/min)	Tiempo de suspensión (horas)
> 60	36
40-60	48
< 40	60

II. Durante ablación: durante el procedimiento se sugiere realizar bolo de HNF inmediatamente al acceso vascular y previo a la punción transeptal seguido de una dosis estándar de heparina sódica en infusión continua por bomba para mantener un TCA entre 300 y 400^u. El TCA debe ser medido cada 15 minutos. Al finalizar procedimiento revertir heparina con sulfato de protamina.

III. Post ablación: reiniciar 6 hs posteriores a la ablación. DBT: 75 mg; RVX: 10 mg; APX: 2.5 mg. A la mañana siguiente, escalar a las dosis terapéuticas adecuadas a las características basales del paciente. Ecocardiograma para excluir derrame pericárdico D1 post ablación.

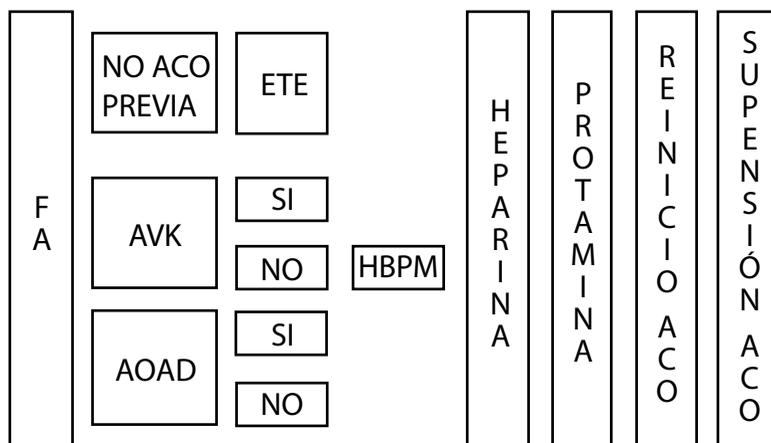
Sin suspensión

Un metanálisis recientemente publicado evalúa la seguridad y eficacia de los ADOC en el periodo periablación en comparación con AVK (ambos sin interrupción). Se incluyeron 7 estudios observacionales y el estudio VENTURE AF (estudio randomizado entre RVX 20mg y warfarina RIN 2-3). Los eventos TE fueron de muy baja incidencia No hubo diferencias en eventos TE, sangrado mayor, menor, taponamiento cardíaco ni entre los grupos ni entre DBT, RVX y APX.

La mayoría de las sociedades de electrofisiólogos coinciden en que ambas estrategias con y sin suspensión son razonables, dejando a criterio del médico tratante la elección de la misma. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la interrupción del AOAD genera un periodo que podría aumentar los eventos TE. Por otra parte la falta de un antídoto rápidamente disponible en la práctica diaria limita la estrategia sin interrupción.

Hay estudios en marcha en pacientes que serán sometidos a ablación por FA, comparando AOAD con dicumarínicos sin interrupción.

Figura 1. Manejo TAT peri-ablación



Cardioversión eléctrica (CVE)

La cardioversión acarrea riesgo inmediato y alejado de ACV en pacientes que no reciben anticoagulantes. Es por ello importante iniciar la anticoagulación inmediatamente en pacientes que se van a cardiovertir.

En FA de menos de 48 hs de evolución no está indicada la TAT previa ni posterior a la CVE.

Si la FA es de comienzo incierto o tiene más de 48 hs debe recibir TAT efectivo tres semanas previas a la CVE. Para el caso de utilizarse dicumarínicos, se aconseja el control semanal de INR (2-3). Inmediatamente pre-CVE se aconseja confirmar la ausencia de trombo. Post CVE exitosa, se deberá continuar la anticoagulación por, al menos, 4 semanas. Los pacientes que presenten condiciones de alto riesgo de TE deberán continuar con anticoagulación indefinida.

En la CVE de urgencia se realiza ETE para excluir trombo y se inicia anticoagulación en agudo con HNF o HBPM a dosis terapéuticas como puente hasta alcanzar INR 2-3 con los AVK.

La estrategia para el uso de AOAD es similar a los AVK, aunque la cantidad de pacientes incluidos es pequeña (subanálisis de los estudios RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE). El RVX se asoció a una menor tasa de ACV e igual tasa de sangrado. Nuevos estudios en marcha podrán confirmar seguridad y eficacia de AOAD en cardioversión.

Bibliografía

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surgery*. 2016;50:e1-e88.
- Sticherling C, Marin F, Birnie D et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2015;17:1197-1214.
- Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129:2638-44.
- Nairooz R, Ayoub K, Sardar P et al. Uninterrupted new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016 Jun;32(6):814-23.
- Vamos M, Cappato R, Marchlinski FE, Natale A, Hohnloser SH. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016 Jan 20. pii: euv408.
- Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:982-8.
- Sen P, Kundu A, Sardar P et al. Outcomes after cardioversion in atrial fibrillation patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): insights from a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16:33-41.
- Nairooz R, Sardar P, Payne J, Aronow WS, Paydak H. Meta-analysis of major bleeding with uninterrupted warfarin compared to interrupted warfarin and heparin bridging in ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;187:426-9.

Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos



Coordinadores:

Gallo, María del Carmen
emecegallo@yahoo.com.ar

Penchasky, Diana
diana.penchasky@hospitalitaliano.org.ar

Autores:

Beligoy, Luis
Ceresetto, José
Elhelou, Ludmila
Korin, Jorge
Maneyro, Alberto
Neme, Daniela
Viñuales, Susana
Xavier, Luis

Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2017.

Declaración de conflictos de interés:

El Dr. José Ceresetto declara haber recibido honorarios por parte de Boehringer Ingelheim, Pfizer y Sanofi por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. El Dr Jorge Korin declara haber recibido honorarios por parte de Bayer, Sanofi, Novartis y Boehringer Ingelheim por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	295
Riesgo tromboembólico perioperatorio	295
Riesgo de sangrado según procedimiento quirúrgico	295
Pacientes con mayor riesgo de sangrado	296
Lineamientos generales.....	297
Sugerencias para el manejo de dicumarínicos pre-procedimiento.....	297
Anticoagulación durante la intervención y protocolo de terapia puente.....	298
Manejo perioperatorio de anticoagulantes orales de acción directa (AOAD).....	298
Sugerencia de manejo preoperatorio (cirugías electivas) de AOAD	299
Sugerencias para el manejo postoperatorio de los AOAD.....	299
Bibliografía	300

Abreviaturas:

ACOD	anticoagulantes orales de acción directa
ACV	accidente cerebrovascular
AIT	accidente cerebral isquémico transitorio
CICr	depuración de creatinina
EV	endovenosa
FA	fibrilación auricular
Hb	hemoglobina
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HNF	heparina no fraccionada
IAM	infarto agudo de miocardio
PC	proteína C
PS	proteína S
SC	subcutánea
TEA	tromboembolismo arterial
TEV	tromboembolismo venoso

Introducción

Aproximadamente el 10% de los pacientes crónicamente anticoagulados deberán suspender el tratamiento en forma transitoria para un procedimiento invasivo o quirúrgico.

Las decisiones de manejo peri-procedimiento se basan en la evaluación de dos riesgos: el de trombosis, cuando el anticoagulante se suspende y el de sangrado, cuando se reinicia después del procedimiento.

El primer paso para determinar el manejo perioperatorio de los pacientes anticoagulados es definir el riesgo tromboembólico perioperatorio.

Riesgo tromboembólico perioperatorio:

Categoría riesgo	Válvula cardíaca mecánica	FA	TEV
Alto (>10% de riesgo anual de TEA y TEV)	Posición mitral (Star-Edwards, Bjork-Shiley) Posición mitral y aórtica. AIT o ACV reciente (<6 meses).	CHA2DS2VASc 6 – 9 ACV o AIT reciente (<3 meses) Cardiopatía valvular reumática	TEV reciente (<3 meses) Trombofilias: deficiencia de PC, PS o antitrombina; síndrome antifosfolípido; homocigotas para factor V Leiden y protrombina G20210A; trombofilias combinadas Cáncer activo (tratado hace menos de 6 meses o en cuidados paliativos)
Moderado (4 –10% de riesgo anual de TEA y TEV)	Válvula aórtica bivalva con otro factor de riesgo de ACV	CHA2DS2VASc 4 – 5	TEV entre 3 – 12 meses TEV recurrente Trombofilias: heterocigotas para factor V Leiden y protrombina G20210A
Bajo (<4% de riesgo anual de TEA y TEV)	Válvula aórtica bivalva sin otro factor de riesgo de ACV	CHA2DS2VASc 2 –3 (sin ACV ni AIT previo)	TEV >12 meses

Riesgo de sangrado según procedimiento quirúrgico:

Mínimo:

- Cirugías / biopsias dermatológicas (lesiones pequeñas)
- Exodoncia de 1-2 dientes, cirugía periodontal e implantes
- Cirugía de cataratas con anestesia tópica
- Endoscopías digestivas altas
- Colangiografía endoscópica retrógrada diagnóstica
- Implantación de stent biliar (sin esfinterotomía)
- Remoción de catéter venoso central

Bajo:

- Biopsias de piel (lesiones mayores a 1 cm)
- Colonoscopia
- Broncoscopia (sin biopsia)
- Biopsia de mama o de tiroides
- Colectomía laparoscópica
- Hernioplastia
- Reparación de túnel carpiano
- Legrado uterino

- Ablación por radiofrecuencia no compleja
- Angiografías coronarias
- Artrocentesis e inyecciones intrarticulares o en tejidos blandos
- Resección transuretral de próstata con láser

Moderado:

- Cirugía de hemorroides
- Reparación de hidrocele
- Cirugías ortopédicas menores
- Histerectomía
- Exodoncia de 3-4 dientes
- Cirugía mayor no oncológica cervical, toracoabdominal y pelviana, sin alto riesgo de sangrado
- Inserción de marcapasos
- Dermolipectomía

Alto (riesgo de sangrado mayor en 48 horas: > 2%)

- Cirugía vascular mayor
- Cirugía oncológica mayor
- Biopsia de próstata o vejiga
- Resección transuretral de próstata
- Biopsias de órganos sólidos
- Reemplazos de rodilla o cadera
- Neurocirugía
- Prostatectomía
- Cirugía de vejiga
- Cirugía cardíaca
- Conización cervical
- Polipectomía intestinal
- Endoscopia alta con esfinterotomía
- Ampulectomía, dilatación de estrechez
- Gastrostomía endoscópica percutánea
- Banding por várices esofágicas
- Biopsia de mucosa gastrointestinal
- Colocación de stents, excepto biliar
- Exodoncia de más de 5 dientes
- Cirugía de cámara posterior del ojo
- Cirugía de glaucoma
- Cirugía plástica y reparadora
- Punción lumbar
- Anestesia peridural

Nota: En un mismo órgano, el riesgo de sangrado depende de las características de la lesión.

Pacientes con mayor riesgo de sangrado:

- Edad >65 años
- Sangrado gastrointestinal en los últimos 12 meses
- ACV en el último año
- Medicación concomitante: AINES, doble antiagregación, inicio de anticoagulación en los últimos 3 meses
- Anemia (menos de 10 g/dl de Hb)
- Hipertensión arterial no controlada (> 160/90 mmHg)
- Diabetes no controlada
- Abuso de alcohol
- IAM en los últimos 3 meses

- Trombocitopenia y/o déficit de factores de la coagulación
- Cáncer activo/metastásico
- Disfunción hepática (Child B o C) o renal (CICr < 30 ml/min)

Lineamientos generales

Suspender dicumarínicos 3-5 días antes del procedimiento y reiniciarlos 12-24 horas después, asumiendo que la hemostasia esté controlada (Recomendación grado 1).

En pacientes de alto riesgo trombótico que serán sometidos a procedimientos menores se puede optar por no suspender la anticoagulación y asociar un antifibrinolítico, o bajar dosis del dicumarínico hasta RIN= 1,5-2 (Recomendación grado 2A).

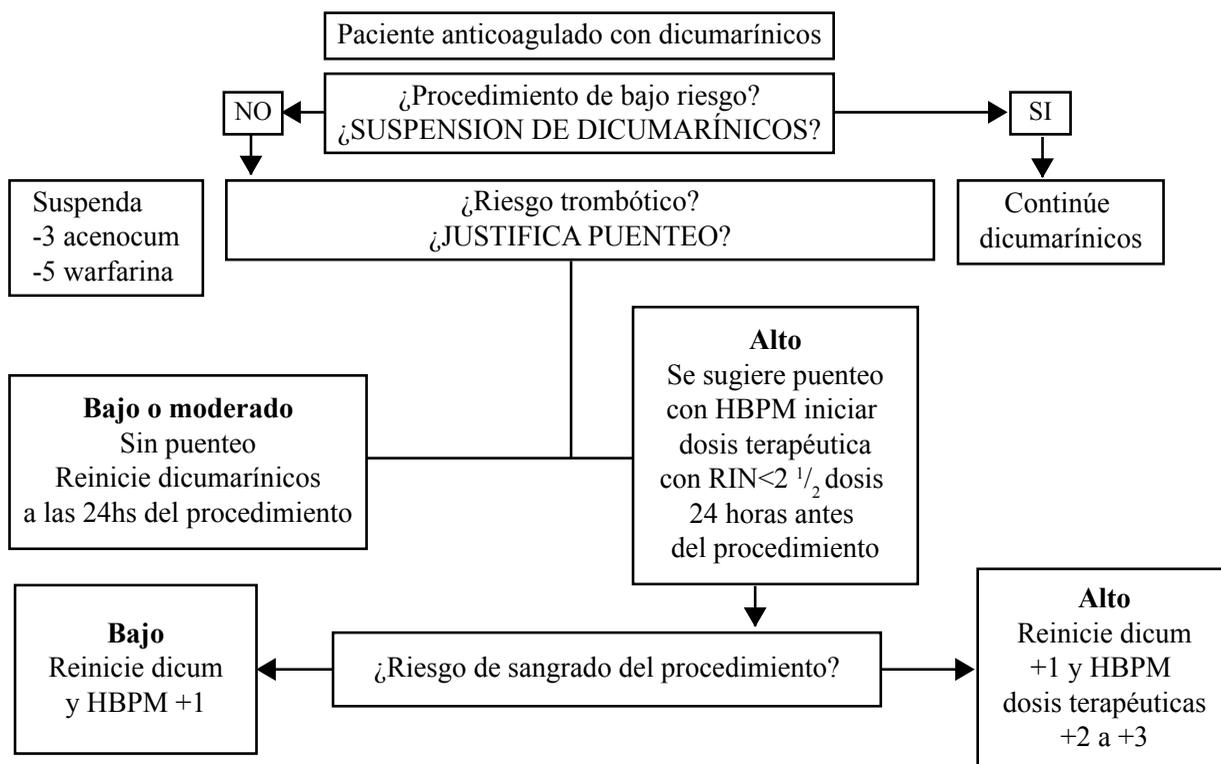
La terapia puente con heparina no se recomienda, excepto en alto riesgo de trombosis (Recomendación grado 1).

La heparina a dosis bajas no es terapia puente sino profilaxis de TEV hasta que se reinicien los dicumarínicos (Recomendación grado 1).

Sugerencias para el manejo de dicumarínicos pre-procedimiento:

Manejo de dicumarínicos	Tiempo necesario para discontinuar los antagonistas de la vitamina K: • Warfarina: 5 días • Acenocumarol: 3 días		
Riesgo estimado de trombosis	Bajo	Moderado	Alto
Terapia puente	No recomendada	A evaluar	Recomendada
Tiempo para iniciar pre-procedimiento	No aplica	• Iniciar cuando RIN <2: • HBPM a dosis terapéutica • HNF EV a dosis terapéutica	
Tiempo para discontinuar pre-procedimiento	No aplica	• HBPM: 24 horas antes del procedimiento • HNF: discontinuar infusión 4-6 hs. antes del procedimiento	

Figura 1. Modificada de Nazha B & Spyropoulos A. Journal of Hospital Medicine 2016



Anticoagulación durante la intervención y protocolo de terapia puente:

Día	Intervención
Intervención pre-procedimiento	
-7 a -10	Evaluar requerimiento de terapia puente según riesgo trombótico Clasificar pacientes según riesgo de sangrado del paciente y del procedimiento Comprobar los laboratorios de referencia (Hb, recuento de plaquetas, creatinina, hepatograma)
-5 a -7	Suspender antiagregantes (si corresponde; consensuar con cardiólogo / hemodinamista)
-5 a -3	Suspender warfarina/acenocumarol
-4 a -2	En pacientes de riesgo moderado a alto, iniciar HBPM a dosis intermedia (nadroparina 0,3 ml SC c/12 hs., enoxaparina 40 mg SC c/12 hs.) o terapéutica (enoxaparina 1 mg/kg c/12 hs. o HNF EV 400 U/kg, sin bolo)
-1	Última dosis previa al procedimiento de HBPM Evaluar RIN antes del procedimiento: RIN <1,5: llevar a cabo el procedimiento RIN >1,5: considerar dosis bajas de vitamina K oral (1 – 2,5 mg) y nuevo control previo al procedimiento
0	Suspender HNF 4-6 hs. antes del procedimiento
Intervención el día del procedimiento	
0 a +1	Sin alto riesgo de sangrado, reevaluar el reinicio del dicumarínico si la hemostasia está controlada, el tránsito intestinal es adecuado y con consentimiento del equipo quirúrgico
Intervención post-procedimiento	
+1	Bajo riesgo de hemorragia: reiniciar HBPM a la dosis anterior; reiniciar el dicumarínico Alto riesgo de hemorragia: no administrar anticoagulantes, considerar profilaxis de TEV
+2 o +3	Iniciar el dicumarínico a dosis de mantenimiento Bajo riesgo de sangrado: continuar HBPM a dosis terapéuticas Alto riesgo de sangrado: reiniciar HNF a dosis terapéuticas
+4 +6	RIN >1,9: suspender HBPM/HNF

Manejo perioperatorio de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Para los pacientes en terapia con ACOD que requieren interrupción transitoria de la anticoagulación para un procedimiento invasivo, se sugiere considerar, para determinar el momento del cese y de la reanudación de los mismos:

- La función renal del paciente (calcular CICr de acuerdo a la fórmula de Cockcroft-Gault)
- El tiempo de vida media del anticoagulante
- El riesgo de sangrado

Se sugiere evitar el uso rutinario de la terapia puente durante la interrupción de los mismos. (Recomendación grado 1)

Para los procedimientos de urgencia o emergencia, se debe determinar la hora de la última toma y realizar una rápida evaluación de residuos del anticoagulante. Para dabigatrán, la hemodiálisis puede considerarse para mejorar la eliminación.

Sugerencia de manejo preoperatorio (cirugías electivas) de AOAD (Recomendación grado 2A)

Droga (Dosis)	Función renal	Última dosis antes de cirugía de bajo riesgo de sangrado (2-3 vidas medias entre la última dosis y la cirugía)	Última dosis antes de cirugía de alto riesgo de sangrado (4-5 vidas medias entre la última dosis y la cirugía)
Dabigatrán (150 o 110 mg c/12 hs.) Vida media: 12-17 hs. Vida media: 13-23 hs.	CICr \geq 50 ml/min CICr 30-49 ml/min CICr <30 ml/min	1 día antes de la cirugía 2 días antes de la cirugía 3-5 días antes de la cirugía	2 días antes de la cirugía 4 días antes de la cirugía > 5 días antes de la cirugía
Rivaroxabán (20 mg/día) Vida media: 5-9 hs. Vida media: 9-13 hs.	CICr \geq 50 ml/min CICr 30-49 ml/min CICr < 30 ml/min	1 día antes de la cirugía 2 días antes de la cirugía 3 días antes de la cirugía	2 días antes de la cirugía 3 días antes de la cirugía 4 días antes de la cirugía
Apixabán (5 mg cada 12 hs.) Vida media: 7-8 hs. Vida media: 17-18 hs	CICr \geq 50 ml/min CICr 30-49 ml/min CICr < 30 ml/min	1 día antes de la cirugía 2 días antes de la cirugía 3 días antes de la cirugía	2 días antes de la cirugía 3 días antes de la cirugía 4 días antes de la cirugía

Sugerencias para el manejo postoperatorio de los AOAD:

Recordar que si se inicia a dosis terapéuticas el paciente tiene pico de efecto anticoagulante a las 3 horas.

Droga	Cirugía de bajo riesgo de sangrado	Cirugía de alto riesgo de sangrado
Dabigatrán	Reiniciar a las 24 hs. postquirúrgicas, 150 mg cada 12 hs.	Reiniciar a las 48-72 hs. postquirúrgicas, 150 mg cada 12 hs.
Rivaroxabán	Reiniciar a las 24 hs. postquirúrgicas, 20 mg/día	Reiniciar a las 48-72 hs. postquirúrgicas, 20 mg/día
Apixabán	Reiniciar a las 24 hs, postquirúrgicas, 5 mg cada 12 hs.	Reiniciar a las 48-72 hs. postquirúrgicas, 5 mg cada 12 hs.

En pacientes con alto riesgo tromboembólico considerar administrar una dosis profiláctica de AOAD (dabigatrán 150 mg/día, rivaroxabán 10 mg/día o apixabán 2,5 mg cada 12 hs.) después de la cirugía y en el primer día posoperatorio.

HBPM a dosis profiláctica o medidas antitrombóticas mecánicas pueden ser consideradas hasta que la anticoagulación oral pueda ser reiniciada. Asegurarse de que las funciones renales y hepáticas sean normales antes de reiniciar AOAD después de la cirugía.

En los pacientes que permanecen en el postoperatorio con anestesia epidural continua, los AOAD deben ser evitados.

Bibliografía

- Burnett A. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 206-232.
- Daniels P. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. *BMJ*. 2015; 351: h2391.
- Kraai E, Lopes R, Alexander J, Garcia D. Perioperative management of anticoagulation: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 28(1):16-22.
- Krishnamoorthy A, Sherwood M, Lopes R, Becker R. The periprocedural management of novel oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale and a summary of the available evidence from phase 3 clinical trials. *Am Heart J*. 2015; 169: 315-322.
- Nazha B, Spyropoulos A. The BRIDGE Trial: What the Hospitalist Should Know. *J Hospital Medicine*. 2016; 11(9): 652-657.
- Perrin M, Vezi B, Ha A, Keren A, Nery P, Birnie D. Anticoagulation bridging around device surgery: compliance with guidelines. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35(12): 1480-1486.
- Rechenmacher S, Fang J. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(12): 1392-1403.
- Spyropoulos A, Douketis J. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012; 120(15): 2954-2962.
- Thiessen L, Grabowski D, Siragusa L, Young R. Bridging Protocol for Surgical Patients: One Clinic's Experience Facilitating a Safe Anticoagulation Intervention. *J Perianesth Nurs*. 2015; 30(6): 476-486.
- Tran H, Joseph J, Young L. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J*. 2014; 44(6): 525-536.

Agentes antitrombóticos en cardiopatías pediátricas congénitas y adquiridas



Coordinadores:

Altuna, Diana Rita María
diana.altuna@hospitalitaliano.org.ar

Autores:

Aversa, Luis
Tisi Baña, María Florencia

Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2017.

Declaración de conflictos de interés:

El Dr. Luis Aversa declara haber recibido honorarios por parte de CSL Behring Argentina por concepto de asesoría médica. El resto de los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	303
Desarrollo de la hemostasia y su influencia en el tratamiento antitrombótico.....	303
Drogas antitrombóticas utilizadas en pediatría.....	303
Anticoagulación en enfermedad cardiovascular (ECV)	304
Introducción	304
Cardiopatías congénitas (CC).....	304
Blalock-Taussing modificado	304
Norwood.....	304
Glenn o BCP (<i>bilateral cardiopulmonary shunt</i>).....	304
Cirugía de Fontan	305
Cardiopatías adquiridas comunes en pediatría (CA).....	305
Kawasaki	305
Cardiomiopatía/miocardopatía dilatada	305
HTP (hipertensión pulmonar).....	306
Valvulopatías (ver recomendaciones para adultos).....	306
Anticoagulación en procedimientos relacionados	306
Cateterismo.....	306
Shunt/ <i>stent</i>	306
Anticoagulación en complicaciones trombóticas asociadas a CC	306
ACV isquémico	306
Bibliografía	307

Abreviaturas:

HNF	heparina no fraccionada
HBPM	heparina de bajo peso molecular
AVKs	antagonistas de la vitamina K
TP	tiempo de protrombina
aPTT	tiempo de tromboplastina parcial activado
TT	tiempo de trombina
CC	cardiopatías congénitas
ECV	enfermedad cardiovascular
ASP	anastomosis sistémica-pulmonar
ACP	anastomosis cavo-pulmonar
MBTS	Blalock-Taussing modificado
BCPS	bilateral cardiopulmonary shunt
ETE	ecocardiograma transesofágico
CA	cardiopatías adquiridas
FA	fracción de acortamiento
HTP	hipertensión pulmonar

Introducción

- Desarrollo de la hemostasia y su influencia en el tratamiento antitrombótico.

La hemostasia en pediatría es un proceso evolutivo y dinámico que afecta la frecuencia e historia natural de la enfermedad tromboembólica, así como la respuesta al tratamiento antitrombótico. La distribución, unión a proteínas y depuración de las drogas antitrombóticas son edad dependientes, por lo que las guías de tratamiento utilizadas en adultos no deberían extrapolarse para ser utilizadas en niños. La frecuencia y tipo de enfermedades, así como el uso de medicación intercurrente también varían con la edad. En niños, el acceso vascular es limitado, lo cual afecta en gran medida la terapia antitrombótica. Por otro lado, no se encuentran disponibles formulaciones de antitrombóticos específicas para niños (suspensión de antagonistas de vitamina K).

- Drogas antitrombóticas utilizadas en pediatría (**Tabla 1**).

Tabla 1. Drogas antitrombóticas utilizadas en pediatría.

Droga	Dosis	Rango terapéutico	Monitoreo
Anticoagulantes			
HNF	Edad Dependiente Carga: 75-100 U/kg 10'. Mantenimiento: ≤12 m: 28 UI/kg/h. ≥12 m: 20 UI/kg/h. Adolescentes: 18 UI/kg/h. Bajas dosis: 10-15 UI/kg/h.	antiXa: 0,35-0,7 aPTT: 1.5-3 del valor basal del paciente.	Valor estable: mínimo cada 24 hs. c/cambio de dosis: a las 4 hs.
HBPM (Enoxaparina)	Dosis por edad <2 m: 1,5 mg/kg/dosis cada 12 hs. >2 m: 1 mg/kg/dosis cada 12 hs. Ajustado a antiXa.	antiXa Tratamiento: 0.5-1. Profilaxis: 0.3-0.5.	Valor estable: cada 7 días.
AVKs= Antagonistas de Vit K (Acenocumarol)	Carga: 0.2 mg/kg/día. Fontan: 0.1 mg/kg/día. Mantenimiento: individualizado según patología, definido por RIN.	RIN Según patología. 2.0-3.0 a 2.5-3.5.	De acuerdo a RIN.
Antiagregantes plaquetarios			
AAS	1-5 mg/kg/día (antiagregante). 80-100 (antinflamatorio).		
Dipiridamol	1-5 mg/kg/día.		
Clopidogrel	0,2-1 mg/kg/día.		
Trombolíticos			
r-tPA	Sistémico: 0,5 mg/kg/h x 6 hs. Pasar previamente PFC en neonatos. Junto a HNF: 10 U/kg/h.		TP-aPTT-TT- Fibrinógeno según infusión

Anticoagulación en enfermedad cardiovascular (ECV). Introducción.

Los eventos tromboembólicos son una de las complicaciones más importantes en niños con cardiopatías congénitas (CC). Los niños con ECV presentan desequilibrio de la hemostasia, que puede resultar en sangrado, trombosis o ambos. Anormalidades en todas las dimensiones de la triada de Virchow han sido descritas en niños con ECV. El grupo de alto riesgo incluye pacientes con ECV congénitas y adquiridas. Las ECV cianóticas presentan mayor predisposición a las alteraciones de la hemostasia por el desarrollo de policitemia e hiperviscosidad. Entre las congénitas destacan el ventrículo único dependiente de shunt, donde se ha descrito 8-12% de trombosis del shunt y riesgo de muerte asociada de 4%, y el circuito de Fontan donde la trombosis se reporta en 17-35%. Las valvulopatías son otra patología con alto riesgo de trombosis. Entre las ECV adquiridas, la enfermedad de Kawasaki y el aneurisma coronario asociado, así como las miocarditis y cardiomiopatías son las de mayor riesgo.

El diagnóstico y manejo de algunas de estas patologías es controvertido por falta de datos, y se basa en consenso de expertos.

- Cardiopatías congénitas (CC).

Recomendaciones generales para trombopprofilaxis en shunts sistémicos-pulmonares (ASP) (arteria pulmonar) y anastomosis cavopulmonares (ACP) en periodo postoperatorio temprano (Categoría 2 A).

- Luego de la cirugía de colocación de un ASP/ACP (Goretex) es razonable iniciar goteo continuo de bajas dosis de HNF en el postoperatorio temprano, adaptado a sangrado quirúrgico en infantes y niños.
- En infantes y niños en postoperatorio temprano de ASP/ACP con factores de riesgo de TVP (infección, trombo asociado a catéter conocido, estado de hipercoagulabilidad), la heparinización sistémica es recomendada.
- En ausencia de riesgo aumentado de sangrado, se recomienda el uso de AAS a largo plazo en pacientes con ASP/ACP.
- Si hay trombosis de la ASP/ACP debe tratarse inmediatamente, es razonable que el manejo inicial incluya anticoagulación sistémica con un bolo de heparina EV (50-100 U/kg) y considerar seguir con infusión. Deberá evaluarse el cateterismo intervencionista, la manipulación y la revisión quirúrgica del shunt. La administración sistémica de t-PA puede no ser beneficiosa por el riesgo de sangrado y la posibilidad de las intervenciones mencionadas. Hay escasos datos sobre trombolisis dirigida en esta situación.
- En niños con factores de riesgos persistentes para trombosis se puede considerar la combinación de anticoagulación y antiagregación.
- En los casos en que se utilice heparina, el centro puede optar por HNF o HBPM en periodo post quirúrgico.

Recomendaciones de trombopprofilaxis por tipo de cirugía.

• Blalock-Taussing modificado (MBTS)

La oclusión trombótica del MBTS tiene una incidencia de 1-17%. El tamaño pequeño del shunt, niños de tamaño pequeño y el aumento de la hemoglobina peri operatoria son factores de riesgo de la oclusión de MBTS en las 24 horas post procedimiento.

Se sugiere (Categoría 2 A), terapia con HNF intraoperatoria seguida por AAS (1-5 mg/kg/día). Terapia para el MBTS ocluido: Las opciones para el manejo de la trombosis aguda del MBTS incluyen la re operación con el remplazo del shunt, la angioplastia con balón con o sin trombectomía percutánea o la trombolisis. Los datos son insuficientes para recomendar una terapia específica.

• Norwood.

El Norwood estándar involucra un MBTS con un tamaño de shunt pequeño (3.0 o 3.5 mm), por esto las recomendaciones de profilaxis antitrombótica posteriores al Norwood se basan en aquéllas para la MBTS. No se sabe si se requiere una estrategia diferente para el Norwood sano.

Se sugiere (Categoría 2 A), HNF inmediatamente después del procedimiento y luego indicar AAS.

• Glenn o BCPS.

Las complicaciones trombóticas siguiendo a la cirugía de Glenn son infrecuentes; sin embargo, por el hecho que muchos pacientes realizarán posteriormente una cirugía de Fontan, se sugiere la trombopprofilaxis después del Glenn para reducir el riesgo de trombosis en la vasculatura pulmonar y de este modo, aumentar el éxito del circuito del Fontan posterior.

Se sugiere (Categoría 2 A) HNF post operatorio, seguida de AAS.

• Cirugía de Fontan.

El tratamiento antitrombótico en el circuito de Fontan es aún controvertido. La trombosis es causa importante de morbi-mortalidad, y su prevalencia utilizando ETE para diagnóstico es de 17 a 33%. El reporte de incidencia de trombosis es de 3-16% y de ACV 3-19%. La ocurrencia de trombosis parecería ser mayor en los primeros 3 a 12 meses posteriores a la cirugía de Fontan, y luego vuelve a aumentar a los 5 a 10 años del mismo.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

- Profilaxis con acenocumarol o HBPM (dosis de tratamiento) 6-12 meses luego de la cirugía de Fontan y luego AAS (1-5 mg/kg/día).
- La profilaxis por tiempo prolongado es razonable para pacientes con factores de riesgo anatómicos o hemodinámicos (Fontan tipo atrio-pulmonar, anastomosis cavopulmonar bilateral bidireccional, cámaras cardíacas hipoplásicas con estasis, muñón ciego de la arteria pulmonar e historia previa de trombosis).
- La iniciación de terapia antitrombótica o el aumento de intensidad de la misma (cambios en la droga, por ejemplo de AAS a anticoagulante; o aumento del nivel terapéutico) para profilaxis luego del procedimiento del Fontan puede ser razonable en adolescentes y adultos.

• Cardiopatías adquiridas comunes en pediatría (CA).

• Kawasaki.

Prevención de aneurisma de arteria coronaria.

Recomendación (Categoría 2 A).

- Inmunoglobulina en altas dosis (2 gr/kg dosis única) dentro de los 10 días de iniciados los síntomas y AAS a altas dosis (dosis antiinflamatorias) 80-100 mg/kg/día dividida en 4 dosis hasta 48 hs. luego de desaparecer la fiebre. Luego disminuir la dosis de AAS a 3-5 mg/kg/día durante 6 a 8 semanas del inicio de la enfermedad si el paciente no presentara aneurisma de las arterias coronarias.

Tromboprofilaxis en pacientes con aneurisma de arteria coronaria.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

- Bajas dosis (3-5 mg/kg/día) de AAS por tiempo prolongado en pacientes con persistencia de enfermedad coronaria.
- Pacientes con aneurisma gigante (≥ 8 mm) con o sin estenosis: bajas dosis de AAS y anticoagulación: acenocumarol (RIN 2.0-3.0) o HBPM, según edad del paciente.
- Pacientes con aneurismas de tamaño moderado: considerar el agregado de un segundo antiagregante antagonista de adenosina difosfato (AAS + dipiridamol).
- Niños pequeños con riesgo extraordinario de trombosis (aneurisma gigante e historia reciente de trombosis coronaria), debe considerarse el uso de triple terapia: AAS, dipiridamol y anticoagulación acenocumarol).

Tratamiento de la trombosis de aneurisma coronario.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

- Debe ser tratado con trombolíticos (rTPa) o en pacientes mayores, con métodos mecánicos de restauración del flujo por cateterismo.
- Cardiomiopatía/miocardopatía dilatada.

La etiología de la cardiomiopatía en chicos es diferente de la del adulto. La miocardopatía idiopática y post viral se ve en niños sanos.

La miocardopatía dilatada y/o inflamatoria tiene alto riesgo de formación de trombos en esta población y pobre pronóstico, especialmente en pacientes con baja fracción de acortamiento. La prevalencia de eventos tromboticos en los escasos reportes es de 14 a 16% y se presume que existe un subregistro de la misma.

Con respecto al tratamiento de la trombosis, la resolución ha sido reportada en el 55 a 63% de los casos con tratamiento médico.

La trombectomía quirúrgica es excepcional y hay escasa experiencia con trombolisis que debe utilizarse sólo en casos individualizados.

Tromboprofilaxis: no hay estudios de anticoagulación profilaxis en pediatría.

Recomendación (Categoría 2 A).

- Fracción de acortamiento (FA) <20%: anticoagulación sistémica con AVKs, RIN 2,5 (2 a 3) hasta la resolución. En menores de 12 meses se puede utilizar HBPM. Tratamiento:
- Paciente con evidencia de trombosis: tratamiento anticoagulante por al menos 3 meses y luego continuar con profilaxis si el paciente persiste con una FA <20%.
- Paciente con trombosis que causa anomalías hemodinámicas importantes (obstrucción del flujo, interferencia con la función valvular) o con alto riesgo de embolización (trombo móvil localizado en un área de alto flujo), se sugiere terapia trombolítica o trombectomía quirúrgica.
- **HTP (Hipertensión pulmonar).**

Existe poca evidencia directa sobre la tromboprofilaxis primaria en niños con HTP. Basado en datos de adultos, se recomienda la anticoagulación profilaxis con AVKs, sin definición con respecto al rango de RIN recomendado. Algunos centros utilizan RIN de 2 (1.7-2.5), otros 2.5 (2-3). El momento de inicio de la anticoagulación es incierto.

Recomendación (Categoría 2 A).

- El uso de anticoagulación puede ser razonable en niños con enfermedad obstructiva de la vasculatura pulmonar asociada a CC, se sugiere la anticoagulación con AVKs comenzando en el mismo momento que otras terapias para la enfermedad.
- No hay evidencia de que esta conducta cambie el pronóstico de la enfermedad.

Anticoagulación en procedimientos relacionados**• Cateterismo.**

Profilaxis para cateterismo cardíaco: la arteria femoral es el acceso más común para el cateterismo cardíaco en la edad pediátrica. La incidencia de trombosis de la arteria femoral en ausencia de tromboprofilaxis es ~ 40%. La profilaxis con AAS no reduce significativamente la incidencia de trombosis. La anticoagulación con HNF 100 U/kg, reduce la incidencia de 40 a 8%.

Recomendación (Categoría 2 A).

- En niños con cateterismo cardíaco por vía arterial se recomienda la administración EV de HNF en un bolo de 100 U/kg en el procedimiento.
- Si el procedimiento se prolonga se sugiere repetir la dosis de HNF.
- Se sugiere HNF 100 U/kg en paciente con cateterismo cardíaco por vía venosa si hay un shunt de derecha a izquierda, si el procedimiento conlleva una intervención o si se espera que sea prolongado.
- No se desaconseja la profilaxis con AAS para estos procedimientos.
- **Shunt/ stent.**

El uso de *stents* endovasculares en niños se ha extendido considerablemente. Actualmente juega un rol importante en el manejo de casi todas las lesiones vasculares estenóticas en esta población. Los reportes de la experiencia con el uso de *stent* en cardiopatías congénitas ha incluido el uso variable de tromboprofilaxis durante y después de su colocación.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

En el procedimiento:

- Anticoagulación con HNF bolo de 100 U/kg. Post procedimiento:
- Tromboprofilaxis con bajas dosis de AAS por al menos 6 meses luego de la implantación del stent.
- *Stents* colocados en lesiones de alto riesgo trombótico (flujo no pulsátil, oclusión completa previa, trombofilia): AVKs o HBPM por 3 a 6 meses luego de la implantación y después continuar con AAS.

Anticoagulación en complicaciones trombóticas asociadas a CC.**• ACV isquémico.**

La enfermedad cardíaca y su tratamiento son los factores de riesgo más importantes de stroke isquémico en niños, aunque otros factores pueden contribuir.

Se sugiere (Categoría 2 A) para ACV de causa cardioembólica, terapia anticoagulante con HBPM o antagonistas de vitamina K al menos por 3 meses. Para los pacientes que presentan un shunt de derecha a izquierda demostrado (por ejemplo foramen oval permeable), se sugiere el cierre quirúrgico del shunt.

Bibliografía

- Monagle K, Jones S, King I y col. Anticoagulation of cardiomyopathy in children. *Thromb Res.* 2014;134:255-8.
- Viswanathan S. Thromboembolism and anticoagulation after Fontan surgery. *Ann Pediatr Cardiol.* 2016; 9:236-40.
- Firdouse M, Agarwal A, Chan A, Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in Fontan patients: a literature review. *Clin Appl Throm Hemost.* 2014;20:484-92.
- Monagle P, Cochrane A, Roberts R y col. Fontan Anticoagulation Study Group. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after Fontan procedure in children. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:645-51.
- McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A y col. Fontan Anticoagulation Study Group. Factors associated with thrombotic complications after Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:346-53.
- Thom KE, Hanslik A, Male C. Anticoagulation in children undergoing cardiac surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:826-33.
- Monagle P, Chan A, Goldenberg N y col. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2) (Suppl):e737S-e801S.
- Giglia T, Massicotte P, Tweddell J y col. Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:2622-2703.

Trombocitopenia inducida por heparina (HIT)



Coordinador:

Colimodio, Paulo
paulocolimodio@gmail.com

Autores:

Aris Cancela, María Esther
Duboscq, Cristina
Martinuzzo, Marta
Rosa, Claudio

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Marta Martinuzzo declara haber participado en el Scientific Advisory Committee de International Laboratory en 2016 y 2018 y ha recibido viatico por la participación. La Dra Cristina Duboscq declara haber recibido honorarios por parte de Instrumentation Laboratory por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Objetivo	311
Introducción	311
Características clínicas	311
Sistemas de puntuación clínica para evaluación del riesgo de HIT	312
Diagnóstico de laboratorio	313
Ensayos funcionales	314
Tratamiento de HIT	317
Bibliografía.....	322

OBJETIVO

El objetivo de esta guía es proporcionar una orientación sobre las características clínicas, métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico, drogas anticoagulantes alternativas y pautas para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina (HIT por sus siglas en inglés).

INTRODUCCIÓN

La HIT es una reacción adversa a drogas inmunomediada, transitoria, que se presenta en pacientes recientemente expuestos a heparina. Generalmente produce trombocitopenia y con frecuencia produce trombosis venosa y/o arterial.

La HIT se produce en hasta el 5% de los pacientes que reciben HNF y en menos del 1% de los que reciben HBPM.

Los pacientes con HIT presentan anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) que reconocen un complejo antigénico del factor plaquetario 4 (PF4 por sus siglas en inglés) unido a la heparina (HEP). La inmunogenicidad está dada por la formación de complejos macromoleculares PF4-HEP en un rango estequiométrico estrecho que se da de manera diferente según sea HNF (dosis terapéuticas) o HBPM (dosis profilácticas) in vivo. Estos anticuerpos anti-PF4/HEP generan un estado altamente protrombótico al provocar activación intensa de plaquetas, con agregación plaquetaria intravascular, activación de monocitos y células endoteliales que inducen una excesiva generación de trombina. Los anticuerpos anti-PF4/HEP son extremadamente infrecuentes en individuos sanos (0,3-0,5%) según lo evaluado en grandes estudios de donantes de bancos de sangre. La respuesta inmune a PF4/HEP ocurre con mucha más frecuencia que las manifestaciones clínicas de trombocitopenia o trombosis.

Los anticuerpos anti PF4/HEP se generan entre los días 4-10 de la exposición a HEP, pero éstos no persisten en el tiempo y decaen entre los 50-100 días posteriores a la recuperación del recuento plaquetario.

La incidencia de formación de anticuerpos en pacientes con patología médica y quirúrgica expuestos a HNF es del 8-17%, siendo del 2 al 8% en los que reciben HBPM y fondaparinux. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca se aproxima al 50%. Además del tipo de heparina, otros factores como el tipo de cirugía, grado de trauma, tiempo desde la primera dosis, índice de masa corporal, sexo o situaciones fisiológicas como el embarazo, serían responsables no sólo de la inmunogenicidad variable sino también del desarrollo de trombocitopenia y trombosis en estos pacientes.

Además, la infección y la inflamación quirúrgica también pueden dar lugar a una "HIT espontánea", una variante clínica sumamente rara que ocurre sin una exposición previa a la heparina en la que la trombocitopenia y/o la trombosis se asocian a anticuerpos anti- PF4/HEP positivos debido a que el PF4 se puede unir a otros polianiones (DNA, RNA, glicosaminoglicanos o lipopolisacáridos bacterianos) que son liberados post cirugía mayor o infecciones bacterianas generando estos anticuerpos anti PF4-polianiones.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La HIT generalmente se presenta con una caída en el recuento de plaquetas, con o sin trombosis venosa y/o arterial, siendo uno de los elementos de diagnóstico más relevantes de HIT el tiempo de aparición de las complicaciones en relación a la exposición a heparina.

- **Trombocitopenia:** Una caída del recuento de plaquetas >30% a partir de los 5-10 días post exposición a HEP, en ausencia de otras causas de trombocitopenia, debe considerarse probable HIT hasta que se demuestre lo contrario. Una caída del recuento de plaquetas dentro de las 24 horas puede ocurrir cuando el paciente recibió HEP en los últimos 3 meses. En general la trombocitopenia es moderada, siendo muy infrecuente el desarrollo de trombocitopenia severa ($< 20 \times 10^9/l$) y la hemorragia es sumamente infrecuente.
- **Trombosis:** un 30-50% de los casos se diagnostica nuevo evento trombótico tanto en lecho arterial como venoso, pudiendo ser la trombosis la primera manifestación clínica de HIT. En general ocurre durante o poco después de la trombocitopenia.
- **Otras manifestaciones clínicas de HIT:** menos frecuentemente se observan lesiones cutáneas inducidas por heparina, infarto hemorrágico suprarrenal, amnesia global transitoria y reacciones sistémicas agudas como escalofríos, disnea, paro cardíaco o respiratorio después de un bolo de heparina por vía intravenosa, particularmente en pacientes previamente expuestos a heparina (30 días).

SISTEMAS DE PUNTUACIÓN CLÍNICA PARA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE HIT

El sistema de puntuación clínica de 4T (Índice 4T), desarrollado por el Dr. Warkentin, es la herramienta de evaluación de riesgos más simple utilizada para HIT. Las 4T incorporan las características esenciales de la enfermedad descritas anteriormente. Se suman 0,1 o 2 puntos para cada una de las 4 categorías y el score máximo posible es 8. Ver tabla 1.

Tabla 1. Índice 4T

4T	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	>50% caída y nadir de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$	30-50% caída o nadir de plaquetas 10-19 $\times 10^9/l$	Caída <30% o nadir de plaquetas $< 10 \times 10^9/l$
Tiempo* de caída del recuento de plaquetas	Inicio claro entre los días 5 -10; o ≤ 1 día (si hubo exposición a heparina dentro de los 30 días anteriores)	Consistente con la inmunización pero no clara (por ej.: recuento de plaquetas perdido) o inicio de la trombocitopenia después del día 10; o caída ≤ 1 día (si hubo exposición a heparina de 30-100 días antes)	Caída del recuento de plaquetas ≤ 4 días (sin exposición reciente a heparina)
Trombosis (o lesiones en piel)	Trombosis nueva; necrosis en piel; reacción aguda sistémica post bolo de heparina	Trombosis recurrente o progresiva; lesiones eritematosas en piel; sospecha de trombosis todavía no documentada	Ninguna
Otra causa de Trombocitopenia no evidente	Ninguna otra causa para la caída del recuento de plaquetas es evidente	Otra posible causa es evidente	Otra causa definida está presente

**El primer día de inmunización por exposición a la heparina es considerado día 0; el día que el recuento de plaquetas comienza a caer es considerado el día del inicio de la trombocitopenia (generalmente toma de 1-3 días más hasta que se pasa el umbral arbitrario que define trombocitopenia).*

Índice 4T:

6 - 8 = Probabilidad alta

4 - 5 = Probabilidad intermedia

0 - 3 = Probabilidad baja

Un metanálisis reciente confirmó la utilidad clínica del índice 4T. Una puntuación baja < 3 , tiene un alto valor predictivo negativo (VPN): 0.998 (IC 95%, 0,970- 1,000), con un error estimado de 2%, siendo las intermedias o altas, pobres predictores de la enfermedad.

El sistema de puntuación clínica HIT Expert Probability (índice HEP) se desarrolló a través de opinión de expertos. En el mismo, se evalúan variables similares a las de 4T pero de manera más detallada, restando puntaje por hemorragia y otras causas de trombocitopenia. En estudios comparativos, se observó que el índice HEP presentaba mayor concordancia inter observador que la puntuación de 4T, pero en una evaluación prospectiva ambos sistemas de puntuación presentaron similar precisión diagnóstica general. No obstante, la complejidad del índice HEP no ha permitido desplazar al 4Ts en la práctica clínica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HIT se basa en tres criterios:

- Exposición previa a heparina (HNF o HBPM).
- Una de las características clínicas presentes: trombocitopenia, nuevo evento trombotico arterial o venoso o progresión del evento trombotico arterial o venoso previo.

- Laboratorio: evidencia de anticuerpos anti PF4/HEP.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Para el diagnóstico por el laboratorio de HIT existen ensayos antigénicos y funcionales.

ENSAYOS ANTIGÉNICOS

Los ensayos antigénicos detectan la presencia de IgG que une epitopes antigénicos expuestos en el complejo PF4/HEP. Son inmunoensayos, extremadamente sensibles a la presencia de los anticuerpos, pero tienen una alta tasa de falsos positivos. En la práctica, un inmunoensayo negativo en pacientes con baja probabilidad para HIT tiene un alto valor predictivo negativo (VPN).

La guía de la Sociedad Americana de Hematología publicada en el año 2018 sugiere utilizar inmunoensayos en primera instancia en pacientes con score 4T intermedio o alto.

Existen varios tipos de inmunoensayos dependientes de PF4:

Enzimoimmunoensayo: estos ELISAs tienen unidos los antígenos PF4/polianión en el pocillo en donde posteriormente se agrega la muestra del paciente y luego de los lavados correspondientes se añade un anticuerpo (Ac) marcado con una enzima, que al agregar el sustrato correspondiente desarrolla color. Los ELISA son fáciles de realizar y sensibles. Desventajas: tiempo del ensayo largo (>3 hs.), pero menor que los métodos funcionales; se procesan en tándem ya sea en placa o al menos por tira según el reactivo utilizado; tienen baja especificidad, pero ésta aumenta si se considera solo los anticuerpos anti Isotipo IgG y de alto título (DO del ensayo > 1000 mU de absorbancia).

Ensayo inmunoturbidimétrico (HemosIL® HIT-Ab_(PF4-HEP), Instrumentation Laboratory (IL): automatizado en los coagulómetros ACL TOP (IL): detecta inmunoglobulina total que reacciona con PF4 que está complejado con heparina. El reactivo son partículas de poliestireno recubiertas con Ac monoclonal de ratón anti-PF4/HEP, que mimetiza los Ac que desarrolla el paciente con HIT y una solución de PF4 plaquetario humano complejado con polivinilsulfonato (PVS). Es un ensayo competitivo, por lo que el grado de aglutinación resulta inversamente proporcional a la concentración de los anticuerpos en la muestra. Los resultados se reportan en UA/ml (unidades arbitrarias). El punto de corte establecido por el fabricante es 1 UA/ml. El rango del ensayo es de 0 a 5.7 UA/ml, pero la dilución automática que realiza el coagulómetro ante resultados mayores permite prolongar el rango a 16 UA/ml. El valor predictivo positivo aumenta con el grado de positividad alcanzando un VPP > 90% en pacientes con score 4T intermedio o alto, cuando el valor es > 16 UA/ml. Ventaja: rapidez con un resultado en < 30 min y realización por muestra individual. Desventaja: no discrimina isotipo y el ensayo es coagulómetro dependiente.

Método rápido de flujo lateral (STic Expert® HIT, Diagnóstica Stago): utiliza complejos biotinilados PF4/polianión que reconocerán los Ac presentes en el paciente que migran a través de una membrana que contiene nanopartículas de oro coloidal con anticuerpo antibiotina; si la reacción es positiva los anticuerpos presentes en el paciente reaccionarán con un Ac anti IgG humana de cabra que está adsorbido en la membrana generando la aparición de una línea de reacción. Se lee transcurrido 10 minutos y se compara con una línea control. El resultado es positivo cuando la intensidad de color de la línea obtenida es similar o mayor a la línea de referencia control. Este ensayo ha demostrado tener un alto VPN en pacientes con probabilidad baja o intermedia de presentar HIT. Ventajas: rapidez en el resultado, en < 15 min; realización por muestra individual; no dependiente de equipamiento. Desventajas: no cuantifica los anticuerpos; resultados con positividad débil presentan ligera variabilidad de lectura interoperator.

Ensayos por quimioluminiscencia en dos pasos (AcuStar HIT IgG_(PF4-HEP) (IL): el plasma del paciente es incubado con partículas de látex que tienen adsorbidas un complejo de PF4/polivinilsulfonato. Luego de un período de incubación se agrega un Ac anti Ig humana marcado con luminol. Por último se agrega un reactivo quimioluminiscente y se lee en el equipo AcuStar. La señal obtenida es directamente proporcional a la concentración de anticuerpos anti-PF4/HEP. Ventaja: rapidez, detecta isotipo IgG. Desventaja: se requiere de un equipo especial.

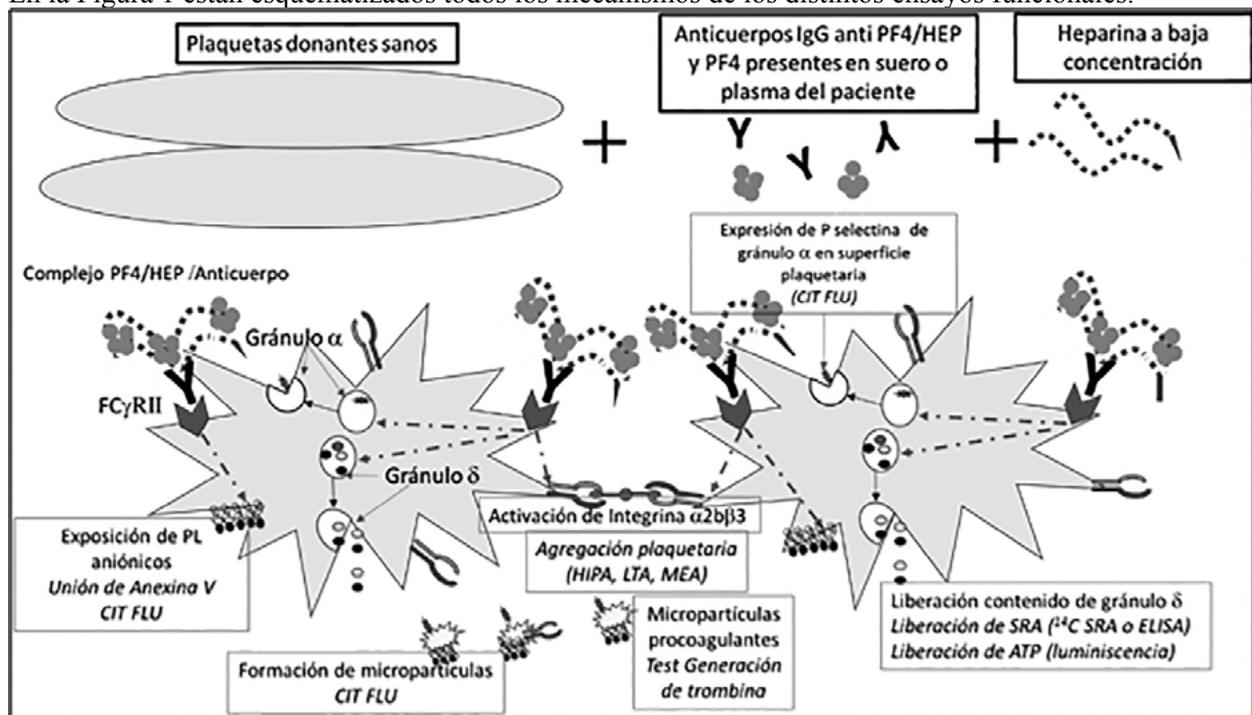
ENSAYOS FUNCIONALES

Sólo un subgrupo de pacientes portadores de anticuerpos IgG anti-PF4/HEP detectados por ensayos antigénicos producirá activación de las plaquetas en las pruebas funcionales. Sólo un grupo reducido de éstos presentará clínica de HIT y de ellos, aproximadamente un 30% desarrollará trombosis.

Los ensayos funcionales dan la confirmación de la HIT dado que ponen en evidencia la presencia de anticuerpos que poseen capacidad de unirse y activar a las plaquetas de donantes sanos: anticuerpos patogénicos. Esta activación de las plaquetas puede ponerse de manifiesto de diferentes maneras:

1. Medición de la reacción de liberación de los gránulos alfa y delta.
2. La expresión de proteínas en membrana como la P-selectina.
3. La expresión de actividad procoagulante a través de la exposición de fosfolípidos aniónicos.
4. La formación de micropartículas plaquetarias.
5. La agregación plaquetaria.

En la Figura 1 están esquematizados todos los mecanismos de los distintos ensayos funcionales.



Adaptado de Minet V y col. *Molecules* 2017, 22, 617; doi:10.3390/molecules22040617

Ventajas de los ensayos funcionales en general:

Alta especificidad, dado que detectan los anticuerpos patogénicos.

Desventajas de los ensayos funcionales en general:

- a) sensibilidad limitada (50-80%).
- b) técnicas complejas que requieren equipamientos especiales y personal altamente entrenado.
- c) en su mayoría requieren de la inactivación del suero.
- d) tiempo de realización prolongado no apto para la emergencia.
- e) requieren plaquetas frescas de varios donantes reconocidamente sensibles, dado que la sensibilidad puede variar por polimorfismos del receptor FC γ R_{II}.
- f) poco disponibles en la práctica clínica.

Descripción de los ensayos funcionales.

Ensayos basados en la reacción de liberación plaquetaria.

Ensayo de liberación de serotonina (SRA): este ensayo es considerado el patrón oro. Mide el grado de activación plaquetaria inducida por los anticuerpos anti-PF4/HEP presentes en el suero del paciente, en pre-

sencia de concentraciones bajas de heparina (terapéuticas HNF: 0.2-0.5 UI/ml), a través de la liberación de serotonina desde los gránulos densos plaquetarios de plaquetas de donantes sanos. Utiliza plaquetas lavadas. El ensayo estándar utiliza serotonina marcada radioisotópicamente. Positividad: > 20% de activación (aumenta la especificidad considerando 50%) con respecto a la producida por TRAP (péptido activador del receptor de trombina). Desventajas: Requiere lavado de plaquetas y manejo de radioisótopos.

Ensayo de liberación de ATP: este método mide la activación que producen los anticuerpos de la HIT presentes en el suero sobre las plaquetas de donantes normales en presencia de heparina a través de la medición del ATP liberado de los gránulos densos cuando reacciona con el reactivo luciferin-luciferasa emitiendo luz detectada en un lumiagregómetro.

Ensayos basados en agregación plaquetaria.

Ensayo de activación plaquetaria inducida por heparina in vitro por observación directa (HIPA): el ensayo funcional de aglutinación de plaquetas lavadas en microplaca que es considerado también patrón oro, descrito y utilizado en Alemania, pero poco utilizado en otras partes del mundo. Desventajas: requiere personal entrenado para poder leer por observación visual directa el resultado de la reacción en la placa con la probable variabilidad de resultados inter-operadores.

Agregación plaquetaria por transmisión de luz: El estudio de agregación plaquetaria es muy específico, pero poco sensible, en general la sensibilidad es inferior al 85%. Esta técnica se puede realizar con plasma rico o plaquetas lavadas de donantes normales (al menos 3) enfrentándolas con el suero inactivado o plasma del paciente en presencia de HNF 0.5 o 0.2 UI/ml según se utilice PRP o plaquetas lavadas, respectivamente. Un aumento de transmitancia superior al 20% es considerado positivo. Desventaja: sensibilidad ligeramente inferior a SRA y HIPA.

Agregación plaquetaria inducida por heparina por el método de impedancia (HIMEA): mide el cambio de resistencia eléctrica entre electrodos en función del tiempo que produce la agregación plaquetaria inducida por heparina en el agregómetro Multiplate® analyzer, Dynabyte Medical, Munich Germany. Ventaja: no requiere preparación de la muestra. Desventaja: requiere agregómetro por método de impedancia multielectrodo (MEA), menos difundido en los laboratorios clínicos.

Métodos utilizando citometría de flujo:

- a) Ensayo de unión de anexina V a los fosfolípidos aniónicos plaquetarios.
- b) Ensayo de detección de proteínas marcadoras de activación en la superficie plaquetaria (P selectina)
- c) Ensayo de detección de micropartículas, producto de activación plaquetaria.

Ventaja: se realizan en sangre entera.

Ensayos de actividad procoagulante de los anticuerpos de HIT:

Mide la capacidad de los anticuerpos anti-PF4/HEP para incrementar el potencial endógeno de trombina en un ensayo utilizando PRP en presencia de anticuerpos y heparina, con respecto al mismo en ausencia de anticuerpos.

Características de la muestra utilizada en los ensayos funcionales

- Plasma citratado o suero, salvo para el TGT en el cual sólo se puede utilizar plasma.
- Recomendación: inactivar las muestras, especialmente en el caso de suero, 30 a 45 min a 56°C para inactivar la trombina residual presente que puede activar a las plaquetas de manera independiente de los anticuerpos anti PF4/HEP. Evitar el sobrecalentamiento del suero que podría generar agregados de IgG que podrían activar las plaquetas a través de su unión al FC γ RII.
- Extraer la muestra en el momento agudo ya que los anticuerpos son transitorios y se negativizan rápidamente (casi el 100% son negativas a los 30-90 días).
- Se debe tener en cuenta que la concentración de heparina en la muestra del paciente puede influir en el ensayo generando probables falsos negativos o controles negativos con resultados positivos (ver sección controles). Por ello se recomienda tomar la muestra luego de 4 horas de suspendida la infusión de heparina no fraccionada (HNF) o 12 horas post la última dosis de HBPM. En caso de no haber tomado ese recaudo se sugiere eliminar la heparina a través del tratamiento de la muestra con heparinasa o con resinas de intercambio que adsorban la heparina.

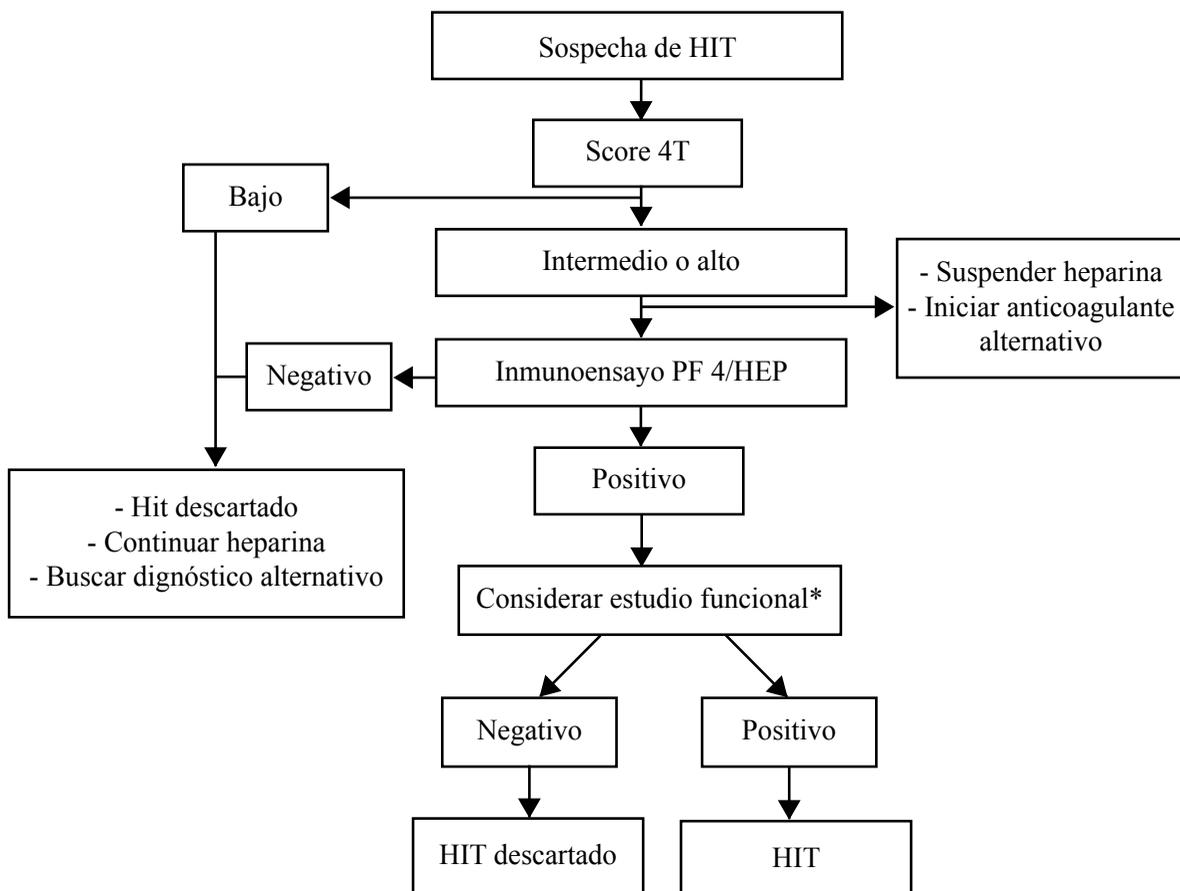
Controles para realizar en las pruebas funcionales:

- 1- Control de la correcta funcionalidad plaquetaria de las plaquetas a utilizar.
- 2- Controles negativos:
 - Control con solución fisiológica o buffer en ausencia de heparina
 - Control negativo: reemplazando la muestra del paciente por una muestra normal ya testeada negativa previamente.
- 3- Control de especificidad: utiliza altas concentraciones (en general 100 UI/ml) de heparina que sean capaces de disrumpir los complejos PF4-HEP saturando los lugares de unión del PF4 no permitiendo la formación de los complejos inmunes responsables de la activación plaquetaria. Debe dar negativo o disminuir mucho el grado de activación.

Realidad en Argentina de los métodos de diagnóstico de HIT:

Ensayos que están disponibles para realizarse en Argentina:

- Ensayo inmunturbidimétrico: HemosIL® HIT-Ab(PF4-HEP), Instrumentation Laboratory.
- Método rápido de flujo lateral: STic Expert® HIT, Diagnóstica Stago.
- Método de ELISA: Asserachrom HPIA, Diagnóstica Stago.
- Los métodos funcionales no se realizan de rutina en ningún laboratorio clínico en la actualidad por su baja sensibilidad, complejidad operativa y dependencia de equipamiento específico.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

* Considerar método funcional cuando: el score 4T es intermedio (4-5) con inmunoensayo Cualitativo Positivo o ELISA con DO <2 o Inmunturbidimétrico <6 UA/ml

Adaptado a la guía Canadiense. Nov 2018

TRATAMIENTO DE HIT

Ante la sospecha, debe suspenderse toda forma de heparina, incluido el lavado de vías, fármacos y preparados que contengan heparina (Ej.: concentrados de complejos protrombóticos, fórmulas de alimentación parenteral). Debe iniciarse un anticoagulante no heparina alternativo cuando la estimación de riesgo es moderada o alta (índice 4T).

La selección anticoagulante alternativo se basará en la disponibilidad del fármaco, elección del médico y enfermedades concomitantes del paciente (disfunción renal o hepática).

Los inhibidores directos de trombina por vía intravenosa son los preferidos en pacientes críticos que a menudo requieren múltiples procedimientos y mayor riesgo de sangrado.

Los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs de sus siglas en inglés) son una opción en pacientes más estables o con trombosis no complicadas.

Anticoagulantes parenterales.

- Danaparoid: mezcla de glicosaminoglicanos (heparan, dermatán y condroitin sulfato) de origen natural; fue el primer agente alternativo disponible para el tratamiento de la HIT. Aunque aprobado en varios países, no está disponible en Argentina.
- Argatrobán: inhibidor de trombina sintético de pequeña molécula reversible aprobado para el tratamiento de HIT basado en dos ensayos multicéntricos que lo compararon con controles históricos. Se elimina por vía hepática por lo que requiere ajuste de dosis en enfermedad hepática o enfermos críticos con falla multiorgánica. Prolonga el tiempo de protrombina en dosis terapéuticas, lo que debe tenerse en cuenta en el momento de la transición a la terapia con warfarina. No está disponible en Argentina.
- Bivalirudina: inhibidor sintético de la trombina reversible que se elimina por proteasas plasmáticas y parcialmente por excreción renal. La bivalirudina está aprobada en los EE. UU y es el más utilizado en nuestro país. Aunque el tratamiento médico de HIT no es una indicación aprobada por la FDA, la bivalirudina se usa habitualmente para este propósito con buenos resultados. La bivalirudina prolonga el tiempo de protrombina, pero en menor medida que el argatrobán.
- Fondaparinux: pentasacárido sintético, de uso "off label" (fuera de prescripción aprobada) para el manejo de HIT. Fondaparinux no reacciona de forma cruzada con los anticuerpos contra HIT, si bien se ha relacionado como causa de HIT en reportes de casos. Algunas series reportan aumento en las tasas de sangrado (10-22%) y su uso debe ser monitoreado en pacientes con compromiso renal. El fondaparinux no está disponible en Argentina.

Anticoagulantes orales de acción directa.

Desde la aprobación de los DOACs se han publicado casos de HIT tratados con rivaroxabán, apixabán y dabigatrán ya que no tienen reacción cruzada con los Ac anti FP4/HEP. El rivaroxabán fue el más utilizado. Un pequeño estudio prospectivo multicéntrico de 22 pacientes con diagnóstico de HIT demostró la eficacia y seguridad pero fue cerrado prematuramente por bajo reclutamiento de pacientes. Un estudio prospectivo canadiense describe a 46 pacientes con HIT probable tratados con rivaroxabán durante la trombocitopenia aguda. El único evento trombotico informado tuvo una resolución completa de la trombosis con el tratamiento continuado con rivaroxabán. Solo un paciente desarrolló trombosis nueva, progresiva o recurrente. Otra serie de casos describe el tratamiento de 11 pacientes con rivaroxabán, apixabán o dabigatrán, sin recurrencia de trombosis arterial o venosa ni complicaciones hemorrágicas.

Tabla2: Esquemas anticoagulantes no heparina

Anticoagulante	Mecanismos de acción	Administración	Vía de eliminación (vida ½)	Dosis	Monitoreo
Bivalirudina*	Inhibidor directo de trombina	IV	Enzimática (25 minutos)	Bolo Infusión continua: 0,15 mg/kg/h Insuf. renal o hepática: reducción de dosis 50%	Ajuste APTT 1,5-2,0 del basal
Argatrobán	Inhibidor directo de trombina	IV	Hepatobiliar (40-50 min)	Bolo: no Infusión continua: 2µg/kg/min Insuf. hepática (bil >1,5 mg/dl): 0,5-1,2µg/kg/min Post CCV, ICC, anasarca: 0,5-1,2µg/kg/min	Ajuste a APTT 1,5-3,0 veces del basal
Danaparoid	Inhibidor directo de F Xa	IV	Renal (24 hs)	Bolo: <60 kg: 1500 UI 60-75 kg: 2250 UI 75-90 kg: 3000 UI >90 kg: 3750 UI Infusión continua: 400 UI/h x 4 hs, luego 300 UI/h x 4 hs Mantenimiento: F. renal normal: 200 UI/h	Ajustar a la actividad anti-Xa específica de danaparoid de 0.5-0.8 unidades / ml
Fondaparinux*	Inhibidor de F Xa	SC	Renal (17-24 hs)	<50 kg: 5 mg /día 50-100 kg: 7,5 mg/día >100 kg: 10 mg día	No requiere
Rivaroxabán*‡	Inhibidor directo de F Xa	VO	Renal (5-9 hs)	HITT** 15 mg /12 hs x 3 semanas, luego 20 mg día HIT: 15 mg /12 hs hasta la recuperación plaquetaria	No requiere
Dabigatrán*‡	Inhibidor directo de trombina	VO	Renal (12-17 hs)	HITT: 150 mg/12 hs con prefase de anticoagulación parenteral no heparínico HIT: 150 mg /12 hs hasta la recuperación plaquetaria	No requiere
Apixabán*‡	Inhibidor directo de FXa	VO	Hepática (8-15 hs)	HITT 10 mg cada 12 hs x 1 semana, luego 5 mg /12 hs HIT 5 mg /12 hs hasta la recuperación plaquetaria	No requiere

VO: oral; IV: intravenoso; SC: subcutáneo. HITT: HIT con trombosis

*No aprobado para el tratamiento de HIT

‡Dosis para HIT no establecida. Dosis sugerida extrapolada de la experiencia en tromboembolismo venoso

RECOMENDACIONES PARA LA PRACTICA CLÍNICA

Las guías americanas (ACCP2012) y europeas (británicas, inglesas) son las más utilizadas para la toma de decisiones. Recientemente las guías de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) utilizaron como método el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation*), para evaluar la calidad de la evidencia en cuanto al tratamiento de HIT.

Desde el punto de vista clínico los pacientes transitan 5 fases de HIT:

Sospecha de HIT: probabilidad clínica pero sin estudios de confirmación

Confirmado HIT con serología:

HIT agudo: fase altamente protrombótica hasta la recuperación de plaquetas.

HIT subagudo A: fase con plaquetas normales con serología positiva.

HIT subagudo B: fase con plaquetas normales, serología funcional negativa pero con inmunológico positivo.

HIT remoto: ambas pruebas serológicas negativas.

Manejo del HIT agudo

- En pacientes con HIT agudo complicado por trombosis (HITT) o HIT agudo sin trombosis (HIT aislada) se recomienda **suspender la heparina e iniciar un anticoagulante no heparina** (recomendación fuerte, certeza moderada en la evidencia). Se sugiere bivalirudina, argatrobán, danaparoid, fondaparinux o un anticoagulante oral directo (DOAC) (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia). La elección del fármaco dependerá de factores inherentes al fármaco (disponibilidad, costo, capacidad de monitorear el efecto anticoagulante, vía de administración y vida media), factores relacionados al paciente (función renal, función hepática, riesgo de sangrado y estabilidad clínica), y la experiencia del médico.
- En pacientes con enfermedad crítica, mayor riesgo de hemorragia o necesidad de procedimientos urgentes puede preferirse bivalirudina o argatrobán debido a la menor vida media del fármaco. Estos pacientes requieren estrecha vigilancia. En pacientes con disfunción hepática moderada o grave (clase B y C de Child-Pugh), se recomienda evitar el uso de argatrobán o usar una dosis reducida.
- Fondaparinux y DOACs son opciones razonables en pacientes clínicamente estables con bajo riesgo de sangrado. Las mismas contraindicaciones para su uso en el tratamiento del TEV agudo se deben aplicar para pacientes con HIT.
- En pacientes con HIT complicado por tromboembolismo que amenaza la vida o la extremidad (Ej., Embolia pulmonar masiva o gangrena venosa de las extremidades) debe utilizarse un anticoagulante parenteral no heparina. Estos pacientes fueron excluidos en los protocolos aprobados de DOAC.
- Elección de DOAC: para los pacientes con HITT agudo, se prefiere rivaroxabán en una dosis de 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguidas de 20 mg una vez al día. Para los pacientes con HIT aislado agudo, la dosis de rivaroxabán es de 15 mg dos veces al día hasta la recuperación del recuento de plaquetas ($> 150.000/\text{mm}^3$) seguido de 20 mg una vez al día.
- En pacientes con HITT agudo o HIT aislado agudo, se recomienda el tratamiento con anticoagulante no heparina en dosis terapéutica en lugar de dosis profiláctica (recomendación fuerte, certeza muy baja en la evidencia).
- En pacientes con HITT agudo o HIT aislado agudo y otra indicación de terapia antiplaquetaria (Ej.: Enfermedad de la arteria coronaria o colocación reciente de stent coronario), la decisión de continuar la terapia antiplaquetaria durante el tratamiento anticoagulante dependerá del balance de riesgo trombótico/hemorrágico.
- Se recomienda no implantar de forma rutinaria un filtro de vena cava inferior (IVC) (recomendación fuerte, certeza moderada en la evidencia).
- La rotación a un antagonista de vitamina K (AVK) no debe iniciarse antes de la recuperación del recuento de plaquetas ($>150.000/\text{mm}^3$) (recomendación fuerte, certeza moderada en la evidencia). Asimismo, los pacientes bajo un AVK al inicio del HITT agudo o HIT aislado agudo, deben suspender el mismo y administrar vitamina K por vía intravenosa asociado al inicio de un anticoagulante no heparina.
- Se recomienda no transfundir en forma rutinaria plaquetas (recomendación condicional, baja certeza

en la evidencia), reservándose para pacientes con sangrado activo o procedimientos con alto riesgo de sangrado.

- En pacientes con HIT se recomienda realizar ecografía Doppler de extremidades inferiores bilaterales para detectar trombosis venosa proximal (TVP) asintomática (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).
- En pacientes con HIT aislado agudo con catéter venoso central de la extremidad superior (CVC), se sugiere una ecografía de la extremidad para detectar una TVP asintomática (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).
- En pacientes con HIT subaguda, se sugiere un tratamiento con un DOAC (rivaroxabán, apixabán o dabigatrán) en lugar de un AVK (recomendación condicional, certeza moderada en la evidencia). La elección del agente puede verse influida por factores farmacológicos (disponibilidad, costo, capacidad de monitorear el efecto anticoagulante, vía de administración y vida media), factores del paciente (función renal, función hepática, riesgo de sangrado, estabilidad clínica y económico), y la experiencia del clínico. Los DOAC se prefieren para pacientes clínicamente estables con un riesgo bajo sangrado. Las mismas contraindicaciones para su uso en el tratamiento del TEV agudo se deben aplicar para determinar su idoneidad para los pacientes con HIT.

HIT y Cirugía cardiovascular.

- En pacientes con HIT agudo o HIT subagudo que requieren cirugía cardiovascular, de ser posible, la cirugía debe retrasarse hasta que el paciente tenga HIT B subagudo o HIT recuperado.
- Si no es factible retrasar la cirugía, se sugiere: anticoagulación intraoperatoria con bivalirudina. Si no se cuenta con bivalirudina puede utilizarse heparina intraoperatoria asociado a plasmaféresis en el preoperatorio y / o intraoperatorio, o heparina intraoperatoria en combinación con antiplaquetario EV (Ej.: tirofiban) (recomendación condicional, baja certeza en la evidencia). La elección de la estrategia dependerá de la disponibilidad, costo y experiencia del médico. No se han establecido protocolos de consenso para la estrategia de recambio plasmático con heparina intraoperatoria, como tampoco para la estrategia de heparina intraoperatoria y agente antiplaquetario potente. Si se utiliza cualquiera de estas estrategias, el tratamiento con heparina se limita al entorno intraoperatorio y se evita antes y después de la cirugía.
- En pacientes con antecedente de HIT remoto o HIT subagudo B se sugiere anticoagulación intraoperatoria con heparina combinada o no con un agente antiplaquetario (recomendación condicional, muy baja certeza en la evidencia). El tratamiento con heparina se limitaría al contexto intraoperatorio y se evitaría antes y después de la cirugía. La monitorización posoperatoria del recuento de plaquetas para el HIT puede ser necesaria, incluso cuando no se administra heparina postoperatoria, debido a que el HIT de inicio tardío (autoinmunitario) comienza de 5 a 10 días después de que se haya expuesto a heparina.

Protocolos de anticoagulación con bivalirudina en cirugía cardiovascular:

Pre- conexión al circuito de CEC	bolo inicial: 1mg/kg + infusión continua 2,5mg/kg/h
Agregar BVL al circuito de la bomba (“priming”)	50mg
Concentración plasmática objetivo de BVL*	>10µg/ml al inicio de la cirugía: si <10µg/ml bolo adicional 0,1-0,5mg/kg
Durante la cirugía- Infusión continua de BVL	2,5mg/kg/h hasta 15 minutos antes de desclampeo Si en 20 min no termina la cirugía dar bolo de 0,5mg/kg + reiniciar infusión a 2,5mg/kg/h
Monitoreo durante la cirugía	cada 15-30 min
Fin de cirugía:	discontinuar BVL 15 minutos antes de terminar la cirugía o del desclampeo

*La concentración objetivo >10 µg/ml equivale a aPTT >2-2,5 del basal y ACT >2,5 del basal. War-kenth T. Heparin-Induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2003; 76:638-48

Protocolo de anticoagulación con bivalirudina para *bypass* cardiopulmonar sin bomba

Dosis fuera de bomba	bolo inicial 0,75mg/kg + infusión continua 1,75mg/kg/hr
ACT objetivo >300 segundos	ACT 300<seg aumentar infusión de BVL 0,25mg/kg/hr o administrar bolo 0,1-0,5mg/kg
Mantener la infusión hasta 15 min antes de terminar la cirugía	

ACT: tiempo de coagulación activada. EVOLUTION-OFF study. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 686-92

Intervención cardiovascular percutánea (ICP).

- En pacientes con HIT agudo o HIT subagudo B, se sugiere bivalirudina (recomendación condicional, baja certeza en la evidencia). Si no se dispone de bivalirudina o falta experiencia institucional, podría utilizarse argatrobán. La heparina es una alternativa aceptable para los pacientes con HIT remoto o HIT subagudo si no se dispone de un anticoagulante no heparínico o se carece de experiencia. Si se usa heparina, la exposición debe limitarse sólo al intraprocedimiento, evitándose antes y después del mismo.

HIT en pacientes con insuficiencia renal en diálisis.

- En HIT agudo o HIT subagudo para prevenir la trombosis del circuito de diálisis, se sugiere bivalirudina, argatrobán o danaparoid en lugar de otros anticoagulantes no heparínicos (recomendación condicional; certeza muy baja en el nivel de evidencia).
- En pacientes con HIT subagudo o HIT remoto se sugiere citrato regional en lugar de heparina u otros anticoagulantes que no sean heparina (recomendación condicional; certeza muy baja en la evidencia). El citrato no es apropiado para pacientes con HIT agudo, que requieren anticoagulación sistémica en lugar de regional.

Tratamiento y profilaxis de la TVP en pacientes con antecedente alejado de HIT.

- En pacientes con HIT remoto que requieren tratamiento o profilaxis de la TEV, se recomienda la administración de un anticoagulante no heparina (apixabán, dabigatrán, danaparoid, fondaparinux, rivaroxabán o VKA) en lugar de HNF o HBPM (recomendación fuerte, certeza muy baja en la evidencia). Para recomendaciones sobre la elección del anticoagulante no heparina para la profilaxis de TEV, consulte la guía de la Sociedad Argentina de Hematología para la Prevención del Tromboembolismo Venoso en Pacientes Hospitalizados Quirúrgicos y Profilaxis para pacientes médicos hospitalizados y no hospitalizados.

HIT en el embarazo

Si bien el HIT durante el embarazo es infrecuente, es mandatorio descartar otras causas más frecuentes de trombocitopenia (síndrome HELLP, PTT, CID, trombocitopenia gestacional). Existe poca evidencia de seguridad con el uso de anticoagulantes no heparina. Los AVK muestran un perfil de seguridad aceptable

en el segundo y tercer trimestre del embarazo. El danaparoid no cruza la barrera placentaria y se ha utilizado en embarazadas con HIT. El uso de fondaparinux es una opción si no está disponible danaparoid, existen datos que pequeñas cantidades cruzan la barrera placentaria y la experiencia en embarazo es limitada (especialmente en el tercer trimestre). Los DOACs están contraindicados en el embarazo.

Identificación de emergencia

En pacientes con antecedentes de **HIT en los últimos 3 meses**, se sugiere llevar un identificador de emergencia (por ejemplo, un colgante o brazalete de emergencia) como también incorporar avisos de alerta en los sistemas de historias clínicas electrónicas y/o ficha institucional de identificación del paciente.

Realidad en Argentina del tratamiento anticoagulante del HIT:

- Disponemos de bivalirudina con algunos periodos de faltante por dificultad de importación.
- No disponemos de danaparoid, argatrobán y fondaparinux.
- Disponemos de rivaroxabán, apixabán y dabigatrán

Bibliografía

- Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015; 373:252-261. DOI: 10.1056/NEJMcp1411910.
- Amiral, J. Transfusion and Apheresis Science. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.10.019>.
- Arepally, G. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Blood.* 2017. 25; 129(21):2864-2872.
- Linkins, L. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141:e495S.
- Sharifi, M. New Oral Anticoagulants in the Treatment of Heparin- Induced Thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2015; 135(4):607-9.
- Warkentin, T. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood.* 2017; 130(9):1104-1113.
- Cuker, A. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3360-3392. DOI 10.1182/bloodadvances.2018024489.
- Martinuzzo ME. Actualización en el diagnóstico de HIT. *Hematología.* 2016; 20:258-256.
- Colorio C. Trombocitopenia inducida por heparina (TIH). *Hematología.* 2012;16:25-28.
- Minet V, Dogné JM, Mullier F. Functional Assays in the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Review. *Molecules.* 2017, 22, 617; doi:10.3390/molecules22040617.
- Favalaro EJ, McCaughan G, Pasalic L. Clinical and laboratory diagnosis of heparin induced thrombocytopenia: an update, *Pathology.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.02.005>.
- Bakchoul T, Zollner H, Greinacher A. Current insights into the laboratory diagnosis of HIT. *Int Jnl Lab Hem.* 2014, 36, 296-305.
- Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2012 ;120(20):4160-7. doi: 10.1182/blood-2012-07-443051.
- Favalaro EJ, McCaughan G, Pasalic L. Clinical and laboratory diagnosis of heparin induced thrombocytopenia: an update, *Pathology.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.02.005>.
- Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) Guidelines. *Thrombosis Canada.* 2018. <https://thrombosiscanada.ca/guides/>.

Trombosis venosa en sitios inusuales



Coordinador:

Maneyro, Alberto
amaneyro@gmail.com

Autores:

Beligoy, Luis
Fondevila, Carlos
Gallo, María del Carmen

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	325
Trombosis venosa cerebral.....	325
Trombosis venosa esplácnica.....	327
Bibliografía	331

Abreviaturas

AAF	anticuerpos antifosfolipídicos
ACODs	anticoagulantes orales directos
FR	factores de riesgo
HNF	heparina no fraccionada
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HIC	hemorragia intracerebral
HPN	hemoglobinuria paroxística nocturna
MMII	miembros inferiores
MFP	mielofibrosis primaria
PV	policitemia vera
RMN	resonancia magnética nuclear
SAF	síndrome antifosfolipídico
SMPC	síndromes mieloproliferativos crónicos Filadelfia negativos
TAC	tomografía computada
TE	trombocitemia esencial
TEV	tromboembolismo venoso
TVC	trombosis venosa cerebral
TVE	trombosis venosa esplácnica
TVP	trombosis venosa profunda
TVSI	trombosis venosa en sitios inusuales

Introducción:

Las trombosis venosas en sitios inusuales constituyen manifestaciones infrecuentes y heterogéneas de la enfermedad tromboembólica venosa. Incluyen: trombosis venosa de miembros superiores, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa esplácnica y pélvica y trombosis (oclusión) venosa de la retina.

A diferencia de la TVP de MMII, las TVSI guardan poca relación con los FR convencionales; según el sitio, las recurrencias son graves y en ocasiones con riesgo de vida, el manejo terapéutico tiene menos evidencia sólida y, mayoritariamente, se hace en base a opinión de expertos y extrapolando información obtenida en la TVP de MMII. El papel y, sobre todo, la duración de la anticoagulación no están bien definidos notándose una tendencia a mantener tratamiento anticoagulante indefinido.

Las TVSI guardan una relación “local” con patologías propias del órgano o sitio y relacionadas con anomalías anatómicas, catéteres, cirugía, infección/inflamación de vecindad o cáncer. La hipercoagulabilidad sistémica también tiene un papel: hasta 25% de las TVC y un tercio de las TVE se asocian a SMPC, HPN y trombofilias (SAF).

Trombosis venosa cerebral

La TVC afecta principalmente a individuos jóvenes (edad media: 34 años en mujeres, 42 años en varones), representa aproximadamente 0,5–1% de todos los accidentes cerebrovasculares, tiene una incidencia anual de 3–4 casos por millón en adultos y 5–7 casos por millón en niños y es más frecuente en mujeres (relación 3:1). Su sintomatología es inespecífica y su forma de comienzo es variable, por lo cual su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha. La signo-sintomatología incluye: cefalea (75–90%), papiledema (30%), pérdida visual, diplopía, oftalmoplejía dolorosa (compromiso VI par). Hasta el 40% presenta convulsiones, déficits focales y trastornos de conciencia. La TVC puede afectar tanto a los senos venosos como a las venas cerebrales profundas; las localizaciones más frecuentes son: seno transversal (80–86%), seno sagital superior (60–65%) y múltiples (75%).

Con respecto al diagnóstico, la TAC puede mostrar signos directos (raros) o indirectos de trombosis (edema, infartos venosos isquémicos o hemorrágicos), pero es normal en cerca de 30% de los casos. El estudio más sensible es la RMN con venografía. Hasta 40% de los casos mostrará hemorragia cortical o profunda talámica (hemorragia talámica bilateral = TVC).

Los FR para TVC (identificables en el 85% de los casos) incluyen:

- Trauma o condiciones protrombóticas locales (85%): inflamación/infección en cuello, oído, mastoides, senos paranasales, meninges, traumas cefálicos, neurocirugías, tumores cerebrales, catéteres venosos yugulares, leucemias agudas con uso de L-asparaginasa.
- Anticonceptivos orales (≈50% de los casos)
- Embarazo (tercer trimestre y puerperio)
- Estados protrombóticos (30%) incluyendo SMPC, HPN, FVL, PT20210, HHcy, SAF
- Deshidratación severa

La evolución de la TVC (más favorable que la de la trombosis arterial) es buena en el 80% de los casos, con recanalización parcial/total en 1–4 meses. El 10% quedará con alguna secuela neurológica. La mortalidad a 30 días es del 5%, en especial cuando hay compromiso de venas profundas, infección del SNC, tumores, hemorragia o coma. La recurrencia se ve en el 2 a 8% de los casos. La presencia de trombofilia tiene un impacto incierto en el riesgo de recurrencia: mientras algunos autores no consideran la presencia de trombofilia al momento de decidir la duración de la anticoagulación, otros recomiendan anticoagulación indefinida en todos los casos mientras algunos la limitan a las trombofilias de alto riesgo.

El tratamiento de la TVC incluye: medidas sintomáticas (manejo del edema cerebral y de las convulsiones), tratamiento antibiótico en los procesos infecciosos y el tratamiento antitrombótico.

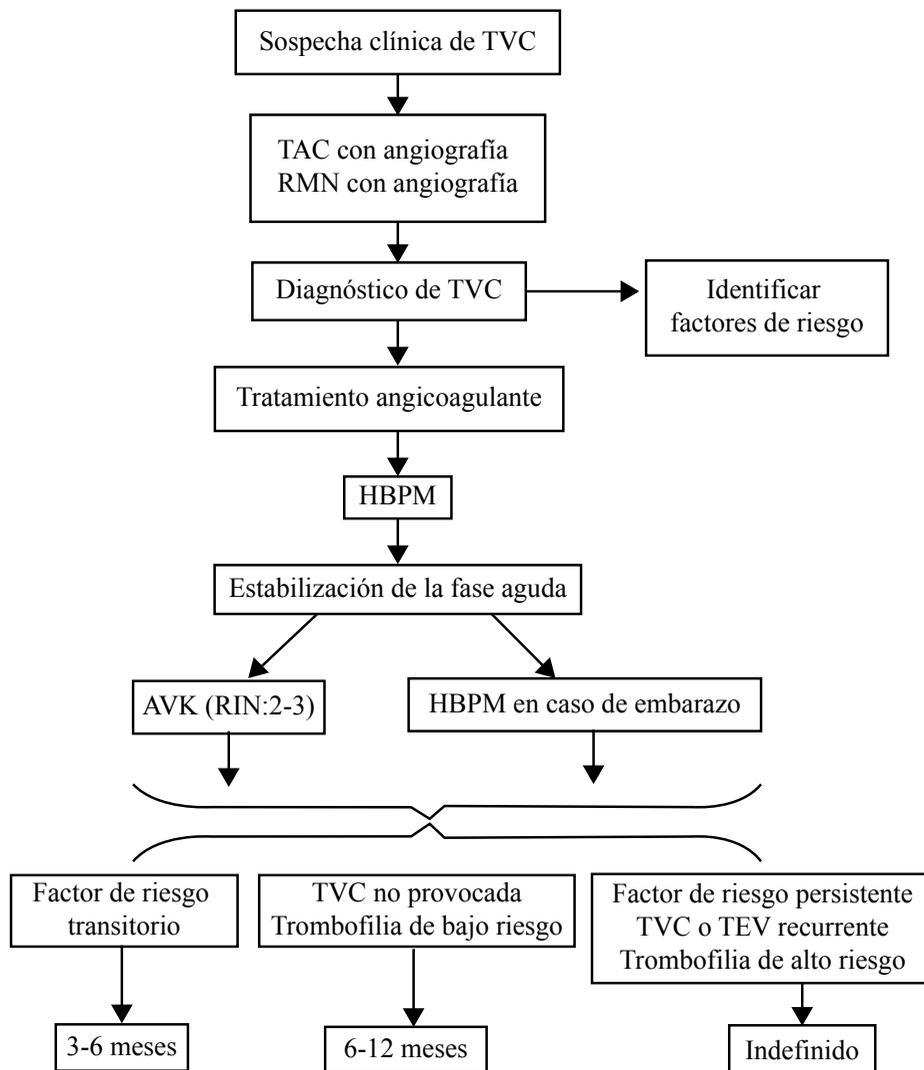
Con respecto a la anticoagulación, varios estudios demostraron el beneficio del tratamiento inicial con heparina por lo que los pacientes sin contraindicación para la anticoagulación deben ser tratados con dosis terapéuticas de HNF o de HBPM (2C). La HIC no es contraindicación (1C) aunque algunos algoritmos posponen la anticoagulación por 7–10 días ante grandes infartos hemorrágicos. La heparina deberá mantenerse

durante 7 a 14 días, mientras el paciente se estabiliza y mejoran la cefalea y el foco neurológico. Luego iniciar dicumarínicos, manteniendo RIN: 2-3 (2C). La duración óptima del tratamiento es desconocida. Al menos 3 meses en casos secundarios a una causa reversible. De 6 a 12 meses en casos espontáneos o asociados a una trombofilia menor. Considerar anticoagulación indefinida en casos espontáneos asociados a trombofilias de alto riesgo o cuando la obstrucción venosa sea persistente y en casos recurrentes (2C). Cuando, a pesar de tratamiento, el paciente presenta deterioro neurológico o coma, deberá investigarse la presencia de efecto de masa/hemorragia y considerar la craneotomía descompresiva. En los demás casos, considerar trombolisis local (casos con trombosis extensa y sin gran hemorragia) o terapia endovascular. El tratamiento trombolítico muestra una tasa de respuesta del 70% pero tiene riesgo de HIC o agravamiento de la preexistente: se sugiere limitar su uso a casos de TVC con progresión y deterioro documentados a pesar de anticoagulación y sin HIC (2C).

La información respecto a los ACODs es escasa. Si bien hay publicaciones con rivaroxabán (uno con 15 y otro con 7 pacientes) y un estudio en marcha con dabigatrán (RESPECT-CVT), por el momento no puede recomendarse el uso de los ACODs. Una preocupación adicional son aquellos pacientes con TVC y cáncer o TVC con HIC: en sendos estudios con rivaroxabán y edoxabán, los pacientes con TEV y cáncer mostraron más sangrado.

Prevención secundaria: en situaciones de alto riesgo en pacientes que han sufrido un primer episodio de TVC se sugiere seguir las recomendaciones de las guías profilaxis del TEV extracraneal. En mujeres con historia de TVC es razonable indicar profilaxis con HBPM en futuros embarazos y durante el posparto.

Algoritmo propuesto para el tratamiento de la TVE



Trombosis venosa esplácnica

La TVE incluye: síndrome de Budd-Chiari (SBC), trombosis de la vena porta extrahepática (TVPEH), trombosis venosa mesentérica (TVM) y trombosis de la vena esplácnica.

La mayor frecuencia de TVE corresponde a TVPEH seguida de la TVM. En un tercio de los casos hay compromiso múltiple.

El síntoma más frecuente es el dolor en hemiabdomen superior, (40-60%). La clínica también incluye: abdomen agudo quirúrgico por infarto intestinal (hasta 50% en TVM) y complicaciones propias de la trombosis, como sangrado variceal y ascitis por hipertensión portal (SBC, TVPEH). Existen formas asintomáticas, de hallazgo incidental e instalación crónica, con repermeabilización, flujo arterial suficiente y desarrollo de colaterales.

El SBC (obstrucción al flujo venoso hepático hepatofugo de las venas suprahepáticas ±VCI) es infrecuente en occidente (1:1000000). Los factores locales tienen poco impacto en su desarrollo; se asocia fuertemente con estados protrombóticos (hasta 50% SMPC. o JAK2+, 15-50% trombofilias o anovulatorios, 10% HPN). Sus formas de presentación clínica son: fulminante (5%; necrosis hepática extensa, con encefalopatía hepática), aguda (20%; ascitis y necrosis hepática de desarrollo rápido, sin circulación colateral), crónica (60%; hepatoesplenomegalia, ascitis, ictericia) y asintomática (15%).

La TVPEH es responsable de 5-10% de todos los casos de hipertensión portal en occidente. Un tercio de los casos se asocia con cirrosis avanzada. En pacientes no cirróticos, 33% de los casos se asocia con SMPC (aún asintomáticos), 33% con cáncer y 12-50% con trombofilias o AAF. Sus formas de presentación clínica son: aguda (dolor abdominal, fiebre y diarrea, sin hipertensión portal ni circulación colateral), crónica (hipertensión portal con circulación colateral -cavernoma portal- e hiperesplenismo) y asintomática (hallazgo).

La TVM tiene una incidencia de 2,7/100000/año, representa 5-15% de todos los eventos isquémicos mesentéricos y se asocia a TVPEH en 70% de los casos. Tiene gran relación con el daño vascular directo asociado a cáncer, infección/inflamación o cirugía (páncreas o intestino). El diagnóstico es difícil y la clínica inespecífica. Sus formas de presentación clínica son: aguda (dolor abdominal de comienzo brusco (trombosis submucosa), con alto riesgo de infarto intestinal (trombosis transmural), perforación, peritonitis, sangrado y mortalidad cercana al 50%), subaguda (dolor abdominal de varios días de evolución y sangrado manifiesto u oculto) y crónica (hipertensión portal y circulación colateral).

La TV esplácnica se ve acompañando a pancreatitis agudas o crónicas o como complicación de la esplenectomía en citopenias autoinmunes. Los casos posquirúrgicos pueden cursar asintomáticos y resolver espontáneamente.

El diagnóstico de la TVE se hace por: ecodoppler (alta sensibilidad para SBC y TVPEH), TAC o RMN.

Ante una TVE buscar cirrosis y tumores abdominales. Sin embargo el 50% de los casos presenta otros FR:

- SMPC: presentes en 50% SBC y en 25-33% TVPEH. PV >>>TE >MFP. La mutación JAK2 V617F está presente en uno de cada 2 SBC y en uno de cada 3 TVPEH, aún en ausencia de manifestaciones clínicas y del hemograma de síndrome mieloproliferativo. Las mutaciones CALR y MPL tienen bajo riesgo de TVE.
- HPN
- Embarazo y, especialmente, puerperio
- Anticonceptivos orales
- Trombofilia: déficit de inhibidores naturales (su diagnóstico es difícil cuando hay fallo hepático), FVL (más frecuente en SBC), IIG20210A (más frecuente en TVPEH), SAF (15% EN SBC, 11% EN TVPEH)
- Enfermedad de Behçet
- En 25% de los pacientes se encuentran múltiples FR

Existen factores locales precipitantes (60% de las TVPEH; infrecuentes en SBC):

- Cirrosis hepática (0,6-16%)
- Infección (tromboflebitis séptica portal o pileflebitis) o inflamación: apendicitis, colecistitis, pancreatitis, diverticulitis, abscesos, enfermedades intestinales inflamatorias
- Cirugía abdominal con daño venoso: esplenectomía, colecistectomía, bypass gástrico, colectomía
- Traumatismos abdominales
- Neoplasias: hepatocarcinoma, cáncer gástrico y de páncreas

La evolución de las TVE es variable. El SBC agudo se manifiesta con falla hepática, coagulopatía y ascitis; la evolución a la cronicidad lleva a la cirrosis. En TVPEH puede observarse hipertensión portal, hiperesplenismo y cavernomatosis. La TVM es la que presenta los riesgos más graves: isquemia intestinal con perforación, peritonitis o sangrado. El riesgo de recurrencia llega al 30-40% en cirróticos y es variable en no cirróticos: mayor cuando hay compromiso múltiple, recanalización incompleta, presencia de trombofilia o SMPC o en ausencia de anticoagulación; la recurrencia en TVM puede ser muy grave.

Tratamiento

TVE aguda. Se sugiere el uso de heparina corriente o HBPM seguida de dicumarínicos (1C) iniciando lo antes posible. La anticoagulación previene la extensión de la trombosis y la isquemia, favorece la recanalización de trombos agudos/subagudos, reduce las recurrencias y favorece el sangrado. HBPM sería preferible a dicumarínicos al menos inicialmente, hasta completar la profilaxis del sangrado variceal y también en cáncer activo, enfermedad hepática avanzada o plaquetopenia <50000. En la Tabla 1 se enumeran las contraindicaciones para la anticoagulación.

Tabla 1. Cuándo no anticoagular una TVE

TVE incidental asintomática (p.ej., hallazgo durante la evaluación de respuesta en paciente con cáncer)
Sangrado activo
Alto riesgo de sangrado (plaquetopenia <30000, hipertensión portal con várices esofágicas o gastropatía portal)

En SBC se recomienda anticoagulación indefinida a fin de evitar el riesgo de cronificación y cirrosis. La presencia de coagulopatía no contraindica la anticoagulación aunque el sangrado no es infrecuente.

En TVPEH la anticoagulación deberá mantenerse al menos 3 meses en casos secundarios a cirugía, infección, factor de riesgo reversible o si hay riesgo de sangrado. Considerar anticoagulación extendida/indefinida cuando el evento fue espontáneo, en presencia de FR permanente, cuando la recanalización fue incompleta y el riesgo de sangrado no está aumentado (2C). En casos asociados a cirrosis la recurrencia de la trombosis portal es muy alta en ausencia de anticoagulación, así como es muy elevado el riesgo de sangrado por anticoagulación. Deberá considerarse en cada caso el beneficio de la anticoagulación indefinida con el objeto de favorecer la recanalización portal y evitar la recurrencia. La anticoagulación estaría indicada en candidatos a trasplante hepático y también en aquellos con compromiso venoso mesentérico y cuando exista un FR persistente (2C). La enoxaparina se ha empleado como prevención primaria de la trombosis portal y de la descompensación hepática en enfermedad avanzada pretrasplante.

En TVM se recomienda anticoagulación indefinida mientras el riesgo de sangrado no esté aumentado.

En ocasiones el deterioro clínico persiste o progresa a pesar de la anticoagulación. En esos casos las opciones incluyen: angioplastia ± stent (casos asociados a membrana o alteración anatómica de vena suprahepáticas o VCI), trombolisis transcáteter con t-PA, *shunt* portosistémico (por TIPS o cirugía) y trasplante hepático (necesario en 10-20% de los SBC, con sobrevida a 5 años del 80%) (1C).

En TVM y cuando haya isquemia transmural con necrosis intestinal, peritonitis o hemorragia, estará indi-

cada la resección quirúrgica del segmento comprometido y/o la descompresión venosa con trombectomía o bypass mesentérico-ovárico y anticoagulación posterior **(1B)**.

Los ACODs (rivaroxabán y apixabán) mostraron tolerancia, seguridad y eficacia en una serie pequeña de casos; debe recordarse que están contraindicados en insuficiencia hepática severa (Child Pugh B y C). Hay estudios en curso en pacientes con TVE sin cirrosis.

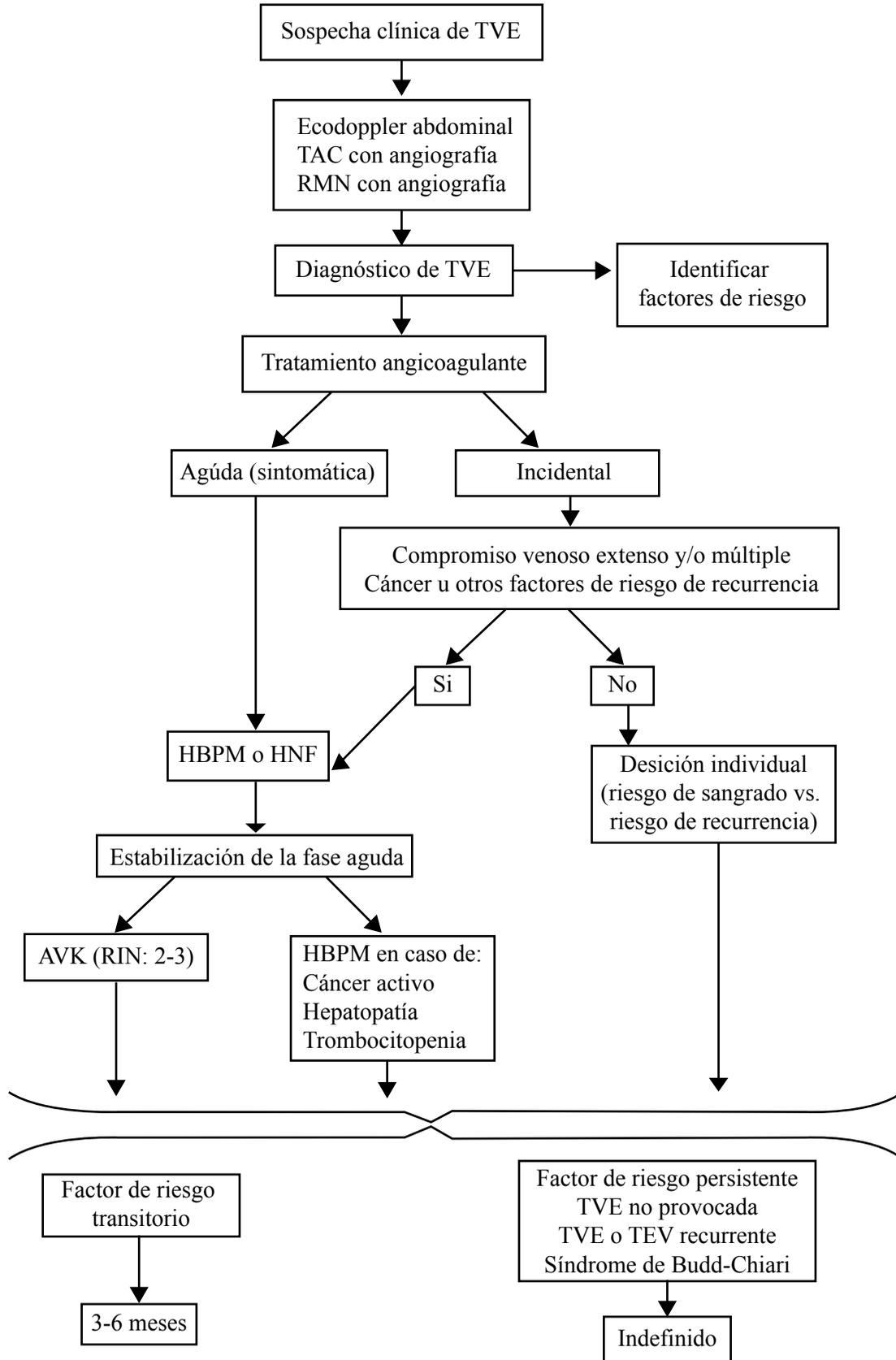
En TVE asociadas a cirrosis y/o hipertensión portal, la plaquetopenia puede complicar el manejo de los anticoagulantes. Por debajo de 50000, utilizar dosis reducidas. Por debajo de 20000-30000, suspender la anticoagulación.

En SMPC considerar la citorreducción y el uso de aspirina.

TVE crónica. El tratamiento es menos claro. En las formas crónicas de TVPEH la anticoagulación podría ser de utilidad para prevenir recurrencias en casos sin hipertensión portal ni cavernomatosis, así como en casos asociados a trombofilia. Las guías de la Asociación Norteamericana para el estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) recomiendan tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con trombosis venosa portal sin cirrosis y con al menos un factor de riesgo protrombótico persistente y no corregible, iniciándolo una vez instituida la profilaxis de sangrado variceal en pacientes con várices gastroesofágicas.

TVE asintomática: hallazgo incidental por ej., durante la evaluación del paciente con cáncer. La mayoría de estos pacientes tendrá cirrosis, cáncer o algún factor de riesgo permanente. Las guías ACCP 2012 recomiendan anticoagulación si la trombosis es aguda o progresiva o en presencia de cáncer activo **(2C)**.

Algoritmo propuesto para el tratamiento de la TVE



Bibliografía

- Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia D et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:129-143.
- Bertolotti L, Benhamou Y, Béjot Y et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev*. 2018; 32(4): 272-279.
- Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018; 16: 1918–1931.
- DeLeve L, Valla D, 2 and Garcia-Tsao G. AASLD Practice Guidelines – Vascular Disorders of the Liver. *Hepatology*. 2009; 49(5): 1729-1764.
- Dentali F, Ageno W. Cerebral vein thrombosis. *Intern Emerg Med*. 2010; 5: 27-32.
- Einhaupl K, Stam J, Bousser MG et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1229-1235.
- Martinelli I, De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins: A narrative review. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 1136-1144.
- Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal Vein Thrombosis. *Am J Med*. 2010; 123: 111-119.
- Riva N, Ageno W, Poli D et al. Safety of vitamin K antagonist treatment for splanchnic vein thrombosis: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 1019-1027.
- Riva N, Ageno W. Approach to thrombosis at unusual sites: Splanchnic and cerebral vein thrombosis. *Vasc Med*. 2017;22(6): 529-540.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 1158-1192.
- Shatzel J, O'Donnell M, Olson S et al. Venous Thrombosis in Unusual Sites: A practical review for the Hematologist. *Eur J Haematol*. 2019; 102(1): 53-62.
- Stam J. Thrombosis of the Cerebral Veins and Sinuses. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1791-1798.
- Tait C, Baglin T, Watson H et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol*. 2012; 159: 28-38.
- Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M and Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 1713-1723.

