

# Anticoagulantes directos en síndrome antifosfolípido

Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome

Ferro HH

Swiss Medical Group

hhferro@gmail.com



SIMPOSIO II ANTICUERPOS  
ANTIFOSFOLÍPIDOS:  
DE LA MESADA A LAS  
DECISIONES CLÍNICAS.  
PARTE 2:  
A LAS DECISIONES  
CLÍNICAS

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 • Número Extraordinario  
XIII Congreso del Grupo CAHT: 79-82  
Septiembre 2018

**Palabras claves:** síndrome antifosfolípido,  
anticoagulación,  
DOACs.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome,  
antithrombotic,  
DOACs.

El síndrome antifosfolípidos (SAF) trombótico se caracteriza por oclusión trombótica de territorios arteriales, venosos o microvasculares, con características clínicas heterogéneas, desde eventos únicos, aunque más frecuentes de forma recurrente<sup>(1)</sup>, hasta cuadros polimorfos con compromiso de varios territorios en forma simultánea y con riesgo de vida como ocurre en el síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS)<sup>(2)</sup>.

Se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti glicoproteínas que unen fosfolípidos, ejercerían su efecto patogénico mediante la unión a ciertas proteínas que se unen a ellos con alta afinidad.

El dominio I de la beta2 GP1 es el mejor caracterizado de los sitios a los cuales se unen los anticuerpos. En la célula endotelial el supuesto anticuerpo patógeno se une al apoER2, lo cual desencadena un mecanismo de inhibición de producción de NO sintetasa. Estos receptores se encuentran también en plaquetas y leucocitos, siendo por ahora su rol no bien definido, pero se supone que una verdadera red de interacciones ocurriría bajo este mecanismo.

La interacción del anticuerpo con apoER2 necesita de un correceptor, se piensa que la glicoproteína Ib cumple este papel en SNC, y receptores TOLL LIKE lo harían en célula endotelial<sup>(3)</sup>.

Otros mecanismos involucrados son la expresión de factor tisular (TF), la *down*-regulación de trombo-modulina (TM), mediados también por la interacción del anticuerpo con el receptor.

En el SAF trombótico la respuesta inmune indudablemente tiene un rol trascendental, aunque no

siempre se pueda demostrar correlación entre la magnitud de los cambios en marcadores serológicos de inflamación y los eventos trombóticos<sup>(4)</sup>.

Ante una entidad con fisiopatogenia tan compleja, el tratamiento debería ser dirigido a múltiples etapas, como se muestra en la tabla<sup>(5)</sup>.

	Inmunosupresión	Anticoagulación	Inmunomodulación
<b>CAPS</b>	+++	++	+
<b>Tromboembolismo venoso</b>	---	+++	---
<b>Trombosis arterial</b>	---	++	++

**Rol del tratamiento anticoagulante:**

De manera similar a la enfermedad tromboembólica venosa de cualquier otra etiología, el objetivo del tratamiento anticoagulante consiste en: - evitar la

propagación del trombo, - profilaxis secundaria y - profilaxis primaria. El arsenal de drogas disponibles a tal fin es también similar al utilizado en el tromboembolismo venoso de otra etiología<sup>(6)</sup>.

	AAS	heparina	Anti vit K	DOACs
<b>Profilaxis primaria</b>	++	-+	+	+
<b>Profilaxis secundaria</b>	+	-	+++	++
<b>Tratamiento inicial</b>	-	+++	+++	++

La necesidad de un tratamiento anticoagulante de marcada eficiencia es ampliamente reconocida, considerando la tendencia a la recurrencia en los pacientes que no tienen un adecuado nivel de anticoagulación, al punto que algunos autores han favorecido un rango más alto de anticoagulación en estos pacientes.

Merece consideración la necesidad de asociar drogas que modifiquen los demás mecanismos fisiopatogénicos mencionados, AAS, HQ, inmunosupresión,

antiCD20, plasmaféresis, otros inmunomoduladores.

**¿Cuál es el rol de los DOACs en enfermedad tromboembólica en pacientes con SAF?**

Los DOACs son un avance mayor en la profilaxis del tromboembolismo arterial en la fibrilación auricular (FA) y el tratamiento y profilaxis secundaria del tromboembolismo venoso.

Las ventajas y desventajas y desventajas se exponen en la tabla

DOACs	
Ventajas	Desventajas
FA > eficacia	Adherencia
FA < sangrados	No experiencia en ancianos, pediatría
< interacciones medicamentosas	Pacientes con numerosas complicaciones médicas
No interferencias con alimentos	Ineficacia en otras patologías de alto riesgo
	¿Eficacia en la etapa aguda?
	¿Costo?

### Experiencia clínica con DOACs en pacientes con SAF Evidencia clínica<sup>(7)</sup>

En la tabla se exponen las series de casos de pacientes tratados con DOACs.

Autor	DOAC	n	Triple +	Trombosis arterial	Trombosis durante DOACs	Tiempo a la recurrencia (meses)	Clínica
Signorelli 2015	R	8	3	2	8	3.4	TVP 2 Tromb arterial 1 IAM 1 ACV 2 Alterac cognitivas 2
Win 2014	R 2 D 1	3		2	3	6.1	TVP 2 TIA 1
Schaefer 2014	D 1 R 2	3		1	3	6	ACV 2 Esplácica 1
Son 2014	R	12	5	2	2	2.5	TVP 2
Savino 2015	R	35		0	0	0	0
Noel 2015	R 15 D 11	26	7	12	1	8	Microtrombosis

**R:** rivaroxabán. **D:** dabigatrán. **TVP:** trombosis venosa profunda. **IAM:** infarto agudo de miocardio.

**TIA:** accidente cerebrovascular transitorio. **ACV:** accidente cerebrovascular

La mayor parte de los casos corresponde a pacientes tratados con R, los primeros reportes hacen hincapié en pacientes con fallos terapéuticos, es de destacar que los casos reportados tenían antecedentes de trombosis arteriales, fallos, falta de adherencia, complicaciones hemorrágicas o dificultad en mantener rango adecuado bajo tratamiento con warfarina. El estudio de Savino con 35 pacientes no incluyó

enfermos con antecedentes de trombosis arterial y no tuvo eventos tromboticos durante un seguimiento medio de 10 meses (6-24).

#### Estudios controlados

Actualmente hay cuatro estudios controlados que evalúan DOACs, el comparador es un anti vit K adaptado a RIN 2-3<sup>(8)</sup>.

Estudio	Diseño	Población	Intervención	Punto Final 1º	Duración	N proyectada
RAPS	Prospectivo No inferioridad Abierto	SAF trombotico	R 20 mg	TGT al día 42	180 días	156
TRAPS	Prospectivo No inferioridad Abierto	SAF Triple +	R 20 mg	Eventos tromboticos acumulados Sangrados > Muerte	4 años	536 Finalizado en feb 2018 con 121 pacientes incluidos
ASTRO APS	Prospectivo Aleatorizado, abierto	SAF Sin trombosis los últimos 6 meses	A 5 mg	Capacidad de inclusión de pacientes	13 meses	200
NCT 02926170	Aleatorizado Abierto	SAF con trombosis arterial o venosa, mantenidos 6 meses con acenocumarol	R 20	Trombosis Trecurrente		190

**R:** rivaroxabán. **D:** dabigatrán. **A:** apixabán.

El estudio RAPS fue designado para evaluar nivel de anticoagulación mediante una prueba global de coagulación como es el test de generación de trombina (TGT). Al día 42 de entrar al estudio, el TGT mostró mayor potencial endógeno de trombina con R que con warfarina (W), mientras que el pico fue menor para R, desde el punto de vista clínico, a los 6 meses no hubo diferencias en los eventos trombóticos o hemorrágicos entre ambos grupos. El estudio excluyó pacientes con trombosis arterial, fallo renal severo, no adherencia o recurrencia bajo W en rango (2-3).

La conclusión de los autores es que el R es seguro y eficaz en esta población.

Los investigadores del estudio TRAPS incluyeron pacientes de alto riesgo, caracterizados por tener triple positividad (LAC Acl y ABeta2), pacientes con antecedentes de trombosis arterial y fallo renal moderado. La etapa de reclutamiento finalizó antes de lo estipulado debido a un desequilibrio en la aparición de eventos entre las ramas. Se esperan los resultados próximamente.

El estudio ASTRO APS es de factibilidad, evalúa la posibilidad de incluir pacientes bajo este tipo de tratamiento, en forma multicéntrica en 22 hospitales dentro de USA. Los resultados de eficacia y seguridad son puntos finales secundarios.

No incluyen pacientes con fallo renal severo, tratamiento antiplaquetario doble concomitante, trombosis durante terapia con W, o la necesidad de mantener un rango elevado de intensidad de anticoagulación (INR 3-4).

*Rivaroxaban for patients with antiphospholipid Syndrome* es un estudio europeo que incluirá 190 pacientes con historia de trombosis arterial o venosa luego de 6 meses de tratamiento con acenocumarol. En base a la experiencia clínica y hasta no contar con el resultado de los estudios clínicos en marcha, se pueden considerar las siguientes recomendaciones para el uso de estas drogas<sup>(9)</sup>.

No tratar con DOACs pacientes con antecedentes de trombosis arteriales o de la microcirculación, pacientes con triple positividad para LAC Acl y AntiB2 GP1, pacientes con recurrencia bajo RIN adecuado, pacientes con dificultad en la adherencia.

Es posible tratar pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso, preferentemente después de transcurrida la etapa aguda del evento, aunque no excluyente, pacientes con RIN lábiles

### Declaración de conflictos de interés

El autor declara que no posee conflictos de interés.

### Bibliografía

1. García D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:2010-2021.
2. Cervera R, Rodríguez-Pintó ; Espinosa G: on behalf of the Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary. *Lupus*. 2014 23:1283-5.
3. Sacharidou A, Chambliss KL, Ulrich V et al. Antiphospholipid antibodies induce thrombosis by PP2A activation via apoER2-Dab2-SHC1 complex formation in endothelium. *Blood*. 2018;131:2097-2110.
4. Quintero L, Mazetto B, Saraiva S et al. Procoagulant Profile in Primary Antiphospholipid Syndrome Is Not Dependent upon Increased Inflammatory Response. *Blood*. 2016;128:3817.
5. Islam MA, Alam F, Wong KK, Kamal MA, Gan SH. Thrombotic Management of Antiphospholipid Syndrome: Towards Novel Targeted Therapies. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15:313-326.
6. Chighizola C, Ubiali T, Meroni P. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management-An Insight into Future Approaches. *Journal of Immunology Research*. 2015:951424.
7. White CW, Thomason AR, Boyd K. Role of Novel Oral Anticoagulants in the Treatment of Antiphospholipid Syndrome. *Hosp Pharm*. 2016 ;51:759-767.
8. Moll S. Antiphospholipid Syndrome: Can the Direct Oral Anticoagulants Be Used? *The Hematologist*. March-April 2018, Volume 15, Issue 2.
9. Dufrost V, Risse J, Zuily S, Wahl D. Direct Oral Anticoagulants Use in Antiphospholipid Syndrome: Are These Drugs an Effective and Safe Alternative to Warfarin? A Systematic Review of the Literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:74.