

Hemostasia y trombosis

Coordinadoras:

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

Sanchez Lucero, Analía
sanchezluceros@gmail.com



Índice

Enfermedad de von Willebrand	235
Microangiopatía Trombótica (MAT) en adultos y niños.....	249
Trombocitopenia inmune	263
Trombofilia.....	275
Trombofilia y embarazo	285
Manejo de antiagregantes plaquetarios en la práctica diaria	291
Miocardopatías y trombos intracavitarios tratamiento anticoagulante	313
Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas.....	325
Manejo de la anticoagulación pericablación y cardioversión eléctrica en fibrilación auricular... 337	
Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos.....	343
Agentes antitrombóticos en cardiopatías pediátricas congénitas y adquiridas	351
Trombocitopenia inducida por heparina (HIT).....	359
Trombosis venosa en sitios inusuales	375
Hemofilia Adquirida.....	389



Enfermedad de von Willebrand

Coordinadoras:

Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Xavier, David Luis
xavierhematol@yahoo.com.ar

Autores:

Benzadon, Ricardo
Cambiazzo, Silvia
Rondot Radío, Pedro
Sánchez Luceros, Analía
Siccardi, Mariana

Declaración de conflictos de interés:

Analía Sánch Analía Sánchez Luceros declara haber recibido financiamiento para investigación por parte de Takeda. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción y epidemiología	237
Biosíntesis del VWF y modulación por factores no genéticos	237
Clasificación.....	238
Clínica.....	238
Diagnóstico de laboratorio.....	239
El paciente con bajo VWF	241
Tratamiento: desmopresina, antifibrinolíticos, hemocomponentes y hemoderivados	242
Profilaxis del sangrado recurrente.....	244
Terapia antitrombótica en pacientes con von Willebrand.....	244
von Willebrand adquirido	245
von Willebrand en la mujer: menorragia y otros problemas ginecológicos. Embarazo y parto	245

Abreviaturas

Ag	antígeno
BAT	<i>bleeding assesment tool</i>
CB	unión a colágeno
Co	cofactor de ristocetina
DES	<i>drug eluting stent</i>
DIU	dispositivo intrauterino
DDAVP	deamino d-arginina vasopresina o desmopresina
FVIII:C	factor VIII coagulante o funcional
GP	glicoproteína
HMWMs	multímeros de alto peso molecular
N	Normandy (una de las variantes del tipo 2)
PBAC	<i>pictorial blood assesment chart</i>
pp	propéptido
PT VWD	seudo von Willebrand o von Willebrand tipo plaquetario por alteración GPIb
rFVIIa	factor VII activado recombinante
RIPA	<i>ristocetin induced platelet agglutination</i>
UHMWMs	multímeros de ultra alto peso molecular
VWD1-2-3	enfermedad de von Willebrand tipo 1-2-3
VWF	factor de von Willebrand
VWF:Act	actividad del factor de von Willebrand

Introducción y epidemiología

La enfermedad de von Willebrand es el desorden hemorrágico hereditario más frecuente. Se debe a la deficiencia o disfunción del VWF, una glicoproteína plasmática adhesiva que media la adhesión plaqueta-plaqueta y al colágeno subendotelial en zonas de alto *shear* o de injuria vascular. También se une y estabiliza al factor VIII circulante, contribuyendo a formar el coágulo de fibrina. VWD es usualmente hereditaria transmitida de manera autosómica dominante, aunque hay formas recesivas. El comportamiento clínico es heterogéneo: casos asintomáticos, casos con hemorragias cutáneo-mucosas, sangrado post desafíos hemostáticos y hasta sangrados con riesgo vital. El diagnóstico requiere una consideración cuidadosa de los síntomas hemorrágicos, del laboratorio y de los múltiples factores que modifican los niveles del VWF. Esto último explica que, no infrecuentemente, el paciente sospechoso deba estudiarse en más de una ocasión. Distintas publicaciones estimaron prevalencias desde 1% a 1 x 10000. Entre 0.5 y 2% de la población presenta valores subnormales de VWF. En su mayoría se trata de descendos leves, sin alteración en el gen VWF y con baja heredabilidad. La relevancia clínica de estos casos de VWF “algo bajo” es incierta y en el pasado se dudaba que fueran casos reales de VWD. Actualmente, y en presencia de síntomas hemorrágicos, estos casos se consideran VWD1. Aproximadamente 1-2 x 1000 serán formas clínicamente relevantes que llevan a la consulta por síntomas. Entre 1 y 6 x 1000000 serán formas severas con sangrado mayor.

Biosíntesis del VWF y modulación por factores no genéticos

El locus VWF se ubica en Cr12p. El gen se expresa en células endoteliales y megacariocitos, donde se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade y en los gránulos alfa. El VWF plasmático deriva principalmente de la síntesis endotelial y es secretado en respuesta a diferentes estímulos, estrés, desmopresina o durante la activación plaquetaria. El VWF liberado a la circulación en la fase aguda se acompaña de un aumento paralelo del FVIII:C.

VWF es una proteína multimérica. Resulta del ensamblaje de subunidades idénticas que forman cadenas lineales de tamaño variable. La síntesis es compleja:

- Megacariocitos y endotelios sintetizan un monómero precursor (pre-pro-VWF) que viaja al retículo endoplásmico, pierde el “pre” y se dimeriza. El pro-VWF viaja al Golgi donde se multimeriza y glicosila, incorporando antígenos del grupo AB0.
- Los multímeros se almacenan en los cuerpos de Weibel-Palade de células endoteliales y α -gránulos plaquetarios. Una vez secretados a plasma, los multímeros y el propéptido se disocian.
- Los multímeros más grandes (UHMWM) son hiperreactivos (tienen mayor unión a GPIIb) y son capaces de adherir plaquetas espontáneamente. Una parte es liberada al plasma donde, gracias a la acción proteolítica de ADAMTS13, se fragmentan en multímeros más pequeños.
- Finalmente, los multímeros son aclarados por los macrófagos hepáticos y esplénicos. La velocidad de aclaramiento es mayor cuanto mayor sea el grado de glicosilación, lo que explica el menor nivel plasmático de VWF en individuos del grupo sanguíneo 0.

El 65% de la variación en los niveles de VWF está dada por la genética (locus VWF y otros loci). El 30% está en relación con el grupo sanguíneo AB0. Finalmente, diferentes factores ambientales y adquiridos pueden modificar los niveles de VWF (Tabla 1). En los extremos de la vida (neonatos y ancianos) los valores están más elevados.

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. <p>En el embarazo aumenta 3-5 veces el basal luego del primer trimestre</p> <p>*VWD adquirido</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo* • Ácido valproico* • Grupo sanguíneo 0 • Anticuerpos anti-VWF*

Los individuos del grupo sanguíneo 0 tienen hasta un 25% menos VWF que los otros grupos AB0, y algunos de estos sujetos presentarán niveles de VWF que caen algo por debajo del límite inferior normal. Será de importancia fundamental recabar correctamente la historia de sangrado, para definir si el paciente es un VWD real: la mayoría de estos casos no tendrá antecedentes personales ni familiares de sangrado y el estudio del gen VWF será normal.

Clasificación

La VWD se clasifica según criterios desarrollados por el sub-comité de la ISTH publicados por primera vez en 1994 y revisados en el año 2006 (Tabla 2).

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

Tabla 2. Clasificación de VWD

Tipo	Descripción	Comentarios	Herencia	Impacto en el total de VWD
1	Déficit cuantitativo parcial	Rel >0.7 VWF:Act./VWF:Ag VWF <15%= VWD1 severo. Variantes con <i>clearence</i> acelerado (VWD1C Vicenza) y otras con VWF intraplaquetario disminuido	AD	75%
2	Defecto cualitativo	VWF:Ag normal o disminuido. VWF:Act disminuida/muy disminuida (unión a plaquetas, colágeno o FVIII:C)		25%
2A	Déficit selectivo de HMW. Pérdida de funciones plaquetarias (menor adhesión)	Complejo clasificar las mutaciones asociadas	AD	10-15%
2B	Faltan HMW (se aclaran del plasma complejados a las plaquetas). Ganancia de funciones plaquetarias (mayor afinidad por GPIb con unión a plaquetas aún en ausencia de estímulo). Agregación+ con ristocetina en baja concentración.	30% cursa con plaquetopenia constitutiva	AD	7%
2M	Todos los multímeros presentes pero con un defecto intrínseco no visible. Disminución de la unión a plaquetas.	Incluye también defectos en el sitio de unión al colágeno	AD	
2N	Multímeros normales. Marcada disminución de afinidad por FVI-II:C	Plantea diagnóstico diferencial con hemofilia A	AR	1-2%
3	Déficit (casi) completo de VWF		AR	0.5-4 por millón

Clínica

El diagnóstico de VWD se basa en: **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 hasta el 25% de la población normal refiere algún síntoma hemorrágico. Apenas 8% de los normales presenta 2 síntomas de sangrado. La presencia de 3 síntomas tiene una sensibilidad de 99% para pesquisar trastornos de la hemostasia (aunque la especificidad es de apenas 50%). Los síntomas de sangrado más frecuentemente reportados en VWD se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Frecuencia de síntomas de sangrado

Hipermenorreas desde la menarca	60%
Epistaxis (en la juventud y disminuyen con la edad)	60%
Hemorragias ante extracciones dentarias	51%
Equimosis y hematomas espontáneos	49%
Sangrado excesivo (ante cortes o abrasiones menores)	36%
Gingivorragias de toda la vida	35%
Hemorragias post operatorias	28%
Hemorragias post parto	23%
Hemorragia digestiva	14%
Hemartrosis (VWD3)	8% 37%

El sangrado 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 son usualmente más sintomáticas.

La severidad del sangrado correlaciona con el nivel residual de FVIII. Por eso, en las formas severas, así como en algunos VWD2N, la clínica se asemeja a la hemofilia. Los pacientes con VWD3 presentan sangrado severo que compromete la piel y las membranas mucosas (hemorragia digestiva) así como articulaciones y partes blandas (hemartrosis y hematomas musculares).

El interrogatorio de los síntomas de sangrado es una herramienta importante. El individuo típico que llega al hematólogo es aquél que presenta algún síntoma de sangrado/APTT prolongado: tiene sólo 20% de probabilidad de ser VWD. Los individuos que consultan por tener un familiar de primer grado afectado tienen una probabilidad $\approx 50\%$. Se han diseñado diferentes índices que permiten sistematizar el interrogatorio facilitando identificar a quien “sangra más que lo normal”. El índice BAT (*bleeding assesment tool*) parece ser el más práctico. En individuos con probabilidad baja (ej., atención primaria, asintomáticos) un índice BAT positivo (≥ 4 en varones o ≥ 6 en mujeres) indica que deben ser estudiados. Sin embargo, en individuos con probabilidad intermedia o alta los índices resultan fútiles: un valor alto da una idea de la severidad pero un valor bajo no excluye la necesidad del laboratorio. Un índice alto no diferencia VWD de otra coagulopatía y tiene bajo VPP para la ocurrencia de sangrado operatorio. En pediatría y en pacientes muy jóvenes, sin historia de sangrado ni de desafíos hemostáticos, los índices tienen utilidad limitada debiendo recurrirse al laboratorio.

La historia familiar, si está presente, suma al diagnóstico. Puede faltar por penetrancia incompleta (VWD1) o herencia recesiva (VWD2N, VWD3).

En pacientes o familias con diagnóstico “histórico” de VWD, se sugiere confirmar la exactitud de ese diagnóstico. El nivel de VWF se incrementa con la edad: no infrecuentemente, casos leves diagnosticados muchos años atrás, en la re-evaluación actual muestran valores que caen dentro de lo normal. No está claro si el fenotipo desangrado mejora o se resuelve ni cuál sería el manejo más adecuado en el caso de que estos casos “curados” deban someterse a desafíos hemostáticos.

**El diagnóstico de VWD se basa en el laboratorio:
un resultado funcional $<30\%$ o $>30\%$ más sangrado**

Diagnóstico de laboratorio

No existe un test único que permita confirmar el diagnóstico de VWD.

Es fundamental asegurar condiciones preanalíticas adecuadas, evitando situaciones de aumento en el nivel de VWF que enmascaren el diagnóstico.

El laboratorio de las formas leves puede mostrar resultados no concluyentes: en estos casos, y en especial si se trata de un paciente con clínica compatible, deberán repetirse los estudios en, al menos, una segunda ocasión y no más de 3 veces. Esto es particularmente útil en el pacientes pediátricos (falsos normales del *crying*

child) así como en mujeres en edad fértil en las cuales la repetición puede hacerse durante la menstruación. El laboratorio inicial comprende la determinación de plaquetas, APTT, FVIII:C, VWF:Ag y VWF: Act (pruebas funcionales que miden la capacidad del VWF de unirse a GPIb plaquetaria).

El VWF:RCo es el método funcional de referencia, pero existen actualmente otras pruebas que miden la unión del VW al GPIb α que poseen mayor precisión y sensibilidad (menor límite de detección) pero son mucho más costosas:

- VWF:GP1bR (fragmento recombinante GP1b). Requiere ristocetina.
- VWF:GP1bM (GP1b mutada). Se une a plaquetas sin necesidad de ristocetina.

(Estas pruebas no miden la unión a plaquetas en condiciones de flujo o estrés de cizallamiento).

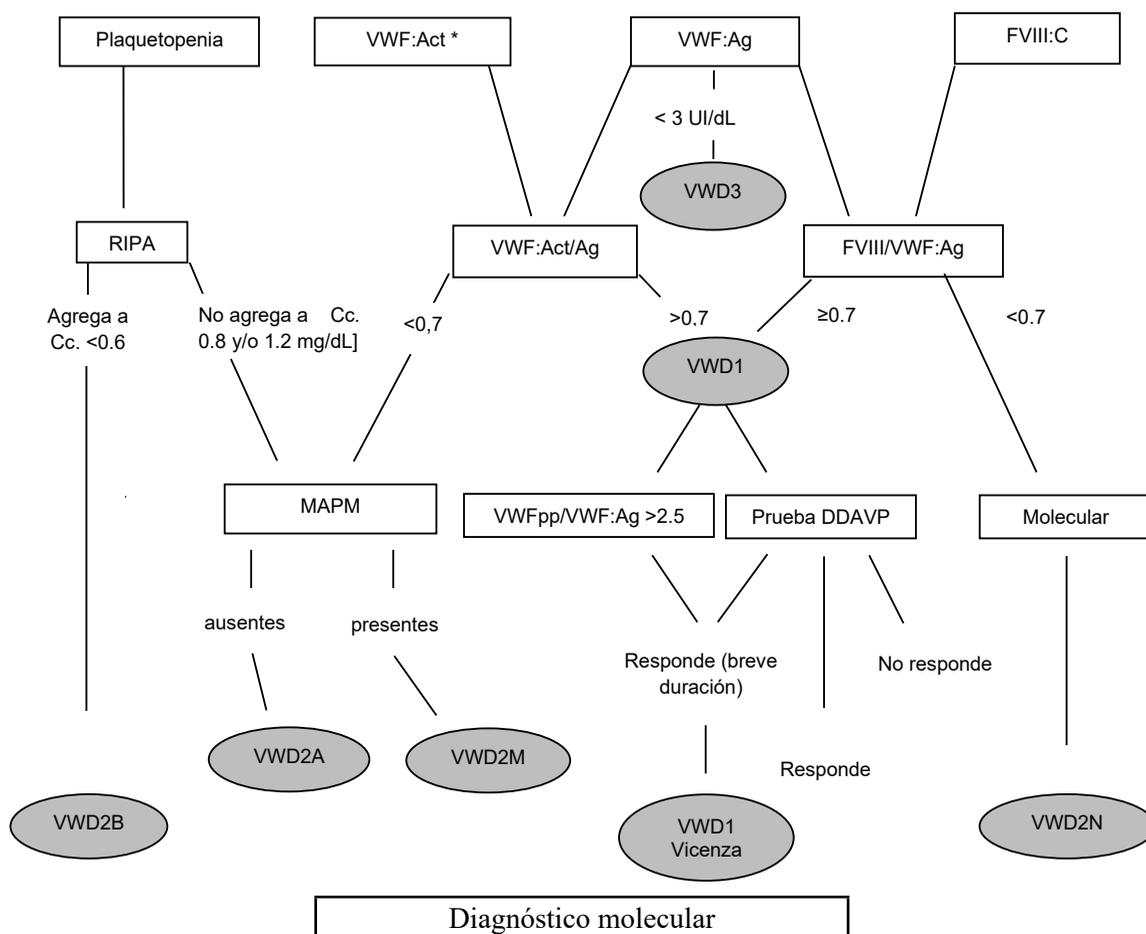
El diagnóstico de VWD se define por una actividad funcional disminuida acompañada o no por un antígeno disminuido (Figura 1). Un valor menor a 10% sugiere VWD3 (en especial si FVIII:C \leq 10%) y un VWF:Ag $<$ 3% lo confirma. Cuando el cociente VWF:Act/VWF:Ag resulte menor a 0.7 se debe sospechar la presencia de una molécula disfuncional que obligará a realizar pruebas adicionales para identificar las variantes 2A, 2B o 2M. También deberá medirse FVIII:C: niveles muy bajos sugieren VWD3 mientras que un cociente FVIII:C/VWF:Ag menor a 0.7 sugiere variante 2N la cual deberá confirmarse por estudio molecular.

Otras pruebas de laboratorio.

- **Tiempo de sangría (Ivy o Simplate®):** puede ser de utilidad en manos expertas.
- **PFA-100:** equipo que mide la funcionalidad plaquetaria en forma global. Más sensible que el tiempo de sangría pero aún no recomendado su uso.
- **RIPA:** agregación plaquetaria en presencia de ristocetina. RIPA 1.2 mg/ml sólo se altera cuando VWF es $<$ 20% (VWD3 y casos severos de VWD1). La agregación a concentraciones bajas de ristocetina (usualmente 0.5-0.6) indica mayor afinidad del VWF por la GP1b y sugiere VWD2B o PT-VWD (seudo VWD tipo plaquetario por alteración a nivel GPIb).
- **Múltímeros en gel de baja/alta resolución:** permite separar casos en donde todos los múltímeros están presentes (VWD1, VWD2M y VWD2N), de aquéllos en donde faltan HMWMs (VWD2A y la mayoría de VWD2B). En VWD3 todos los múltímeros están ausentes.
- **VWF:CB:** mide unión al colágeno que depende de HMWMs en un dominio diferente al del cofactor ristocetina. Podría ser una herramienta complementaria para la diferenciación entre VWD1 y subtipos 2A y 2B (en el subtipo 2M es normal).
- **VWFpp:** en condiciones normales, su concentración es proporcional al nivel de VWF:Ag. En VWD1 suele ser $>$ 5%; en VWD3 $<$ 0%. La vida media es de 2-3 horas y mucho más corta que VWF: una relación VWFpp/VWF:Ag $>$ 2.5 identifica casos con sobrevida acortada (VWD1C Vicenza) o proteólisis aumentada (mieloproliferativos con AVWS)..
- **Prueba de respuesta a desmopresina:** si bien su principal utilidad será para la decisión terapéutica, una respuesta de corta duración o la aparición de plaquetopenia permitirá identificar variantes como VWD1C Vicenza o VWD2B. También permite diferenciar VWD1 severo de VWD3 (que no responde). En ocasiones profundiza el fenotipo VWD2 que no se había manifestado en el estudio basal.
- **Estudio molecular:** no de rutina. Sólo debería realizarse cuando permita clarificar el diagnóstico y el manejo. En VWD1 y VWD2A es habitualmente innecesario. En cambio es útil para el diagnóstico de VWD2B y VWD2N así como para establecer un diagnóstico diferencial con VWD2A y PT-VWD o con hemofilia A, respectivamente. En VWD3 es útil para consejo genético y el diagnóstico prenatal (en especial cuando ya hubo un hermano afectado): en estos casos, el defecto familiar deberá estar identificado y presente en ambos padres.

RIPA y múltímeros a pesar de que por su complejidad no están al alcance de la mayoría, deberían realizarse siempre que haya plaquetopenia o discordancia VWF:Act /VWF:Ag. Esto evitará que “todos los casos resulten VWD1” y permitirá diferenciar 2A de 2M

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de laboratorio de VWD



* VWF:RCo, VWF:GPIbR, VWF:GPIbM

El paciente con VWF 30-50% (bajo o low VWF)

La probabilidad de tener VWD es alta sólo cuando los valores de VWF:Ag y VWF:Act son <30%: estos casos muestran altas heredabilidad y penetrancia, asociación frecuente con sangrado y presencia de mutaciones dominantes a nivel del gen VWF.

Pacientes ocasionales pueden presentar valores 30-50%. Estos casos de VWF bajo se caracterizan por un comportamiento biológico dispar: mientras algunos sujetos presentan problemas de sangrado significativos, otros son asintomáticos. A diferencia del paciente con VWF <30%, estos niveles “algo bajos” de VWF muestran poca correlación con un fenotipo sangrante, tienen baja heredabilidad y no se acompañan de variaciones detectables en el locus VWF, pudiendo deberse a alteraciones en otros genes. Muchos de estos pacientes pertenecen al grupo sanguíneo 0.

- Cuando la historia personal muestre que no hubo sangrados a pesar de desafíos hemostáticos *probablemente no se trate de un caso de VWD.*
- Cuando la historia muestre “tendencia al sangrado” deberá considerarse como un caso de VWD siendo conveniente repetir estudios (en especial si es grupo no-0) y, en caso de procedimientos, utilizar ácido tranexámico o desmopresina.
- En casos sin historia de sangrado ni de desafíos hemostáticos no podrá descartarse VWD: en estos casos es aconsejable evitar AINES, utilizar antifibrinolíticos ante procedimientos en mucosas y, en caso de cirugía, mantener una expectación armada (desmopresina o concentrados a mano y antifibrinolíticos para el post operatorio).
- En casos con historia de sangrado severo deberá buscarse alguna otra coagulopatía de diagnóstico elusivo (plaquetaria, fibrinólisis, trastorno vascular).

Tratamiento

El objetivo será restituir niveles de FVIII:C (para prevenir y tratar sangrado quirúrgico y en partes blandas) y de VWF (para prevenir y tratar el sangrado mucoso y *oozing* del campo quirúrgico). En ocasiones bastará con un tratamiento único, mientras que en otras deberá mantenerse por varios días según el sitio y tipo de cirugía y las consecuencias del sangrado sobre el órgano o la función. Los pilares del tratamiento son: desmopresina, antifibrinolíticos y concentrados.

Desmopresina o DDAVP (análogo sintético de la vasopresina con poco efecto presor y útero constrictor) es la droga de primera elección. Provoca la liberación del VWF almacenado en el endotelio, no así el plaquetario. En VWD1 el 90% responde. En VWD2B, DDAVP puede agravar la trombocitopenia (usualmente sin otro daño ulterior aunque esto ha sido considerado por algunos un motivo suficiente para contraindicar su uso). En VWD2N el FVIII incrementado puede desaparecer rápidamente. VWD3 no responde.

Prueba de respuesta: 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 alcanzan una respuesta útil. La prueba se realizará una sola vez en la vida, fuera de un sangrado activo, no durante el embarazo y antes de su uso clínico. Se debe comparar el nivel basal del día con el obtenido a los 60 y 120 minutos. La medición a las 4 horas permite estimar la duración de la respuesta aunque resulta engorrosa. Usualmente se observa un aumento del basal x 2-4: se considera una respuesta favorable el aumento de VWF:Act y de FVIII:C por encima del 50%. Deberá controlarse el recuento de plaquetas a fin de anticipar un VWD2B.

Dosis: 0,3 mcg/kg EV o SC. Las ampollas de 4 microgramos son para uso EV y se diluyen en 50 ml de solución salina en goteo de 15-30 minutos. Aguardar 30 minutos antes de comenzar el procedimiento. Las ampollas de 15 microgramos pueden administrarse por vía SC lo cual simplifica el manejo ante procedimientos menores o ambulatorios. En estos casos deberá aguardarse al menos 60 minutos antes de comenzar la intervención.

El efecto suele durar 4-8 horas dependiendo del pico alcanzado, pero se reduce a 2 horas en pacientes con molécula anormal (VWD1C Vicenza, VWD2N).

Desmopresina no debería utilizarse como único tratamiento en cirugía mayor, incluyendo sitios donde aún un sangrado pequeño pudiera comprometer la vida o la función (SNC, ocular) o en cirugías prolongadas. En estos casos deberá acompañarse de concentrados. En los demás casos, suele ser suficiente una dosis preoperatoria única. En el postoperatorio puede administrarse ácido tranexámico. En otros casos, o ante sangrado postoperatorio, se puede repetir desmopresina una dosis diaria por no más de 3 días: la respuesta a una segunda dosis suele ser un 30% menor.

Efectos colaterales: enrojecimiento facial y en esclavina, tos, cefalea, hiper/hipotensión, parestesias, anti-diuresis (retención hídrica, hiponatremia, convulsiones, en especial en <2 años, dosis repetidos y uso postoperatorio), molestias abdominales. Taquiflaxia en caso de dosis repetidas: no administrar más de 2 dosis consecutivas ni por más de 3 días. Tampoco infundir con intervalos menores a 12 horas. A diferencia del poder hemostático cada vez menor, el efecto anti-diurético aumenta con cada dosis así como el riesgo de hiponatremia. Debe ser utilizada con autorización cardiológica en pacientes con HTA no controlada, IAM o ACV recientes o historia de angina de pecho: se han reportado eventos trombóticos siguiendo a su uso en pacientes añosos o con uremia.

A quién no administrar desmopresina: personas con enfermedad arterial cerebral, coronaria o periférica conocida, pacientes con trastornos convulsivos, embarazadas con pre-eclampsia o enfermedad cardiovascular, sujetos añosos, niños menores de 2-3 años. En niños mayores, en especial aquéllos con malos accesos venosos, limitar a casos donde el costo/beneficio lo justifique.

Consideraciones pediátricas: contraindicada en niños menores de 2-3 años porque puede causar hiponatremia. También se han descrito convulsiones hasta 24 hs después de administrada. Si después de una consideración cuidadosa, se decide su empleo, se recomienda 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.

Uso de desmopresina sin prueba previa en pacientes que deban ser sometidos a algún procedimiento invasivo: esta situación no es infrecuente. Conociendo que el 91% de los VWD1 responderán a DDAVP, la

tentación del uso “a ciegas” es grande, para así evitar el costo y riesgo biológico implícito en los hemoderivados/ hemocomponentes. En procedimientos de bajo riesgo, podría administrarse (y aún complementarse con antifibrinolíticos, como en el caso de exodoncias). En procedimientos más complejos, deberá discutirse con el paciente la posibilidad de que el uso “a ciegas” falle y que, en ese caso, deba recibir terapia sustitutiva cuya disponibilidad al momento del procedimiento deberá preverse de antemano. En procedimientos de muy alto riesgo y en aquéllos donde la consecuencia del sangrado pudiera comprometer la función o la vida, no deberá utilizarse DDAVP ‘a ciegas’ sino terapia de reemplazo.

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

Se ha sugerido que pacientes con VWD1 y niveles >30% podrían presumirse respondedores a la desmopresina sin prueba previa; sin embargo documentar la respuesta parece razonable sobre todo antes de enfrentar situaciones de alta demanda hemostática.

Antifibrinolíticos: útiles para sangrado mucoso, particularmente luego de amigdalectomía, epistaxis, extracción dentaria y menorragia. Único tratamiento si el sangrado es pequeño o como adyuvante de desmopresina o concentrados en sangrados más severos. También durante el puerperio como profilaxis de la hemorragia posparto secundaria. En VWD1 con bajo VWF (30-50%) pueden ser el único tratamiento. Se administran por vía tópica (gasas embebidas), buches, comprimidos de uso oral o ampollas de uso 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.

Hemocomponentes y hemoderivados: de elección en pacientes sin respuesta/respuesta de corta duración o con contraindicaciones para desmopresina (VWD3, VWD2B con plaquetopenia, VWD adquirido). También en procedimientos en sitios u órganos de difícil visualización, sitios donde un sangrado sería devastador, intervenciones con gran disección de tejidos o de larga duración o procedimientos de alta demanda hemostática y cuando se anticipe que la desmopresina deberá administrarse por más de 3-4 días consecutivos.

Crioprecipitados: sólo serán una segunda opción ante la carencia de hemoderivados que incorporen métodos de atenuación viral. La dosis será de 1 u cada 5-10 kg de peso, una o dos veces al día.

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

Hemoderivados de origen comercial: deberán preferirse aquéllos que contengan niveles adecuados de VWF funcional, evidenciado por una razón VWF:RCo/FVIII >1. Debido a la variabilidad en el contenido de VWF de los diferentes concentrados comerciales, la dosis a infundir suele calcularse en UI FVIII/kg peso. Por cada 1 UI/kg infundida se recuperan 2 UI/dL de FVIII:C y de VWF:RCo. Según la exigencia hemostática de cada procedimiento será suficiente alcanzar >50% o deberemos llegar □100% (cirugía mayor, sangrado retroperitoneal o en SNC). La frecuencia y la duración de la terapia de reemplazo se ajustarán al riesgo del procedimiento y al tiempo necesario para la cicatrización (Tabla 4).

Concentrados puros de VWF: tanto los derivados plasmáticos o los recombinantes no están disponibles en el país. No aportan FVIII:C y, una vez infundidos, se requieren de 6 a 8 horas para la síntesis de suficiente FVIII:C. En la urgencia deberán acompañarse de la co-infusión de FVIII y se han utilizado conjuntamente concentrados recombinantes de VWF:FVIII en relación 1.3:1. Adecuados para la profilaxis de largo plazo del sangrado articular o gastrointestinal.

Efectos adversos de los Cc: alergia, anafilaxis, eritema urticariano, prurito, opresión torácica. En estos casos, disminuir el ritmo o suspender la infusión. Utilizar con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo cardiovascular, obesidad, edad avanzada o reciban terapia de reemplazo hormonal. Con uso prolongado se sugiere monitorear FVIII:C, evitando valores >150% por el riesgo de trombosis (en especial si hay uso simultáneo de antifibrinolíticos).

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. Estos pacientes, a futuro, sólo podrán recibir concentrados de FVIII de alta pureza o recombinantes (administrados por infusión continua en dosis suficientes para mantener valores >50%), rFVIIa, concentrados de plaquetas y antifibrinolíticos

Tabla 4. Terapéutica con concentrados 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% d 1-3. Luego, >50% al menos hasta d 7
Menor	30	1/d hasta 1/d x medio	>50% d 1-3. Luego, >30% al menos hasta d 5-7
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 alcanzar y mantener VWF:RCo >50%. d= día

Profilaxis del sangrado recurrente

Se recomienda en pacientes con historia de sangrado severo/frecuente (ej., necesidad de transfusión o internación, epistaxis severa, sangrado gastrointestinal recurrente (o asociado a angiodisplasia), hemartrosis o menorragia. 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.

Podrían necesitar profilaxis los pacientes con un fenotipo severo y que deban recibir antiplaquetarios o anticoagulantes.

Los concentrados conteniendo FVIII-VWF así como los concentrados puros de VWF son adecuados. Los estudios realizados hasta la fecha administraron dosis de 30–50 UI/kg VWF:RCo, 2–3 veces por semana, tras lo cual prácticamente se abolió el sangrado articular aunque sólo se redujo el sangrado mucoso en 50-60%.

Terapia antitrombótica en von Willebrand

En situaciones de riesgo trombótico se deberá considerar la farmacoprofilaxis en todos los casos en que el tratamiento alcance valores normales/supranormales de FVIII:C/VWF:Act. Generalmente se ha empleado heparina corriente o de bajo peso molecular; algunos protocolos de cirugía ortopédica incluyeron el uso de aspirina. En pacientes con VWF <10% o un fenotipo severo se podrá considerar la profilaxis mecánica. En todos los casos se favorecerá la movilidad precoz.

Se han reportado episodios trombóticos en pacientes que recibieron concentrados, especialmente añosos, con eventos isquémicos cercanos u otros factores de riesgo (obesos, estrogenoterapia, cirugía ortopédica). Luego de varios días de terapia de reemplazo se sugiere controlar los niveles de FVIII:C y de VWF, ya que se puede producir bioacumulación. Publicaciones recientes sugieren evitar niveles de FVIII y/o VWF:Act >200% (y no más de 100-150% en caso de trombosis venosa o evento isquémico reciente).

En enfermedad arterial, síndromes coronarios agudos y luego de stents coronarios, la aspirina o la doble antiagregación no están contraindicados. En fenotipos severos puede ser necesario administrar terapia sustitutiva mientras se mantenga la doble antiagregación, cuya duración deberá minimizarse de manera consensuada con el cardiólogo.

En caso de ser necesario un reemplazo valvular cardíaco, podrán implantarse prótesis mecánicas excepto en VWD severo o con sangrado grave. El paciente con VWD que requiera tratamiento con antiplaquetarios o anticoagulantes deberá ser controlado estrechamente, reevaluando periódicamente el riesgo de sangrado.

Síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS)

Infrecuente. Alteración cualitativa, estructural o funcional del VWF. Sin historia familiar ni historia previa de sangrado. Debe llamar la atención la aparición tardía de síntomas hemorrágicos en un adulto que ya había tenido desafíos hemostáticos sin sangrado. Esto es particularmente significativo cuando, además, se detectan síntomas o signos de enfermedades potencialmente causantes de AVWS. A la inversa, el diagnóstico de alguna de estas enfermedades debería alertar sobre la posible presencia de alteraciones del VWF.

Las enfermedades más frecuentemente asociadas son: linfoproliferativas y gammopatías (48%), cardiovasculares (21%), mieloproliferativas (15%), otras neoplasias (5%) y enfermedades autoinmunes (2%).

La fisiopatología es diversa. 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 los multímeros grandes bajo condiciones de alto "shear rate" (angiodisplasia, valvulopatías). Ningún mecanismo es específico de una enfermedad, incluso en algunas enfermedades varios mecanismos pueden estar presentes.

Los síntomas son similares a la forma congénita pero se presentan 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.

El laboratorio se caracteriza por niveles bajos de factor VIII y VWF, pronunciado descenso de VWF:Act y VWF:CB. El análisis multimérico muestra que la mayoría de los AVWS son ejemplos de VWD2, debido a la pérdida acelerada de los multímeros grandes. El cociente VWF:Act/VWF:Ag suele ser bajo. El cociente VWFpp/VWF:Ag suele estar elevado debido a síntesis acelerada y/o mayor proteólisis característicos de la mayoría de las formas de AVWS. En caso de un inhibidor, la mezcla de plasma del paciente con un pool de plasmas normales no corrige los niveles disminuidos de VWF:Act

Para el tratamiento de AVWS no hay consenso debido a su rareza fisiopatología diversa y asociación a un grupo heterogéneo de desórdenes subyacentes. Sólo deberán tratarse casos sintomáticos o que deban ser sometidos a procedimientos invasivos. Frecuentemente es suficiente tratar la enfermedad de base para normalizar las alteraciones del VWF (reemplazo valvular, corrección del hipotiroidismo, tratamiento del tumor de Wilms).

Las opciones terapéuticas útiles 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 los concentrados de VWF/FVIII podrán ser de utilidad: es recomendable medir el nivel de factor VIII a las 12 horas de la infusión, ya que los pacientes con inhibidores circulantes pueden requerir dosis más altas. Otras opciones terapéuticas son el uso de inmunoglobulina endovenosa (dosis y esquemas similares a TPI), especialmente en casos asociados a enfermedades autoinmunes, linfoproliferativas y gammopatías monoclonales. Debido al costo, la gammaglobulina debería reservarse para casos con sangrado continuado a pesar de otras terapéuticas y como preparación para cirugías: la respuesta demora al menos 1-2 días y se mantiene por 2-3 semanas, por lo cual la indicación preferente es fuera de la emergencia. El tratamiento con gammaglobulina suele fracasar cuando el autoanticuerpo es IgM: son preferibles los concentrados de VWF/FVIII. En casos refractarios se ha publicado el uso de plasmaféresis o inmunoadsorción. El rFVIIa fue eficaz para controlar el sangrado pero conlleva riesgo trombotico en pacientes que suelen ser de edad avanzada.

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 suelen ser más sintomáticas en todas las coagulopatías. Esto es especialmente evidente en VWD.

Menorragia: es la pérdida >80 mL de sangre en cada período menstrual. Entre 25 y 30% de las mujeres refieren menorragia. La prevalencia de VWD en mujeres con menorragia es cercana al 13% (11-16%). Inversamente, en mujeres con VWD el síntoma menorragia es extremadamente frecuente (alrededor del 50%). A fin de minimizar el componente subjetivo, se han diseñado gráficos (PBAC *pictorial blood assesment*

chart) o índices (Shankar) que facilitan objetivar la pérdida así como hay datos del interrogatorio muy sugestivos de sangrado menstrual excesivo (Tabla 5).

Tabla 5. Datos que sugieren un sangrado menstrual excesivo

PBAC >100 (gráfico prospectivo) o >185 (gráfico completado en el consultorio)
Duración > 7 días
Coágulos grandes >2.5 cm
“Desborde” de toallas o tampones
Necesidad de cambiar apósitos frecuentemente (<1 hora)
Historia de anemia o de ferritina baja

- **Antifibrinolíticos:** fácil acceso y administración (vía oral). Poco amigables. Efectos secundarios frecuentes (cefaleas y náuseas). Ácido tranexámico (10-20 mg/kg cada 8 hs) y ácido épsilon aminocaproico (50 mg/kg cada 6 hs). Por 4-7 días.
- **Anticonceptivos hormonales:** en mujeres sin deseo de concebir. Las diferentes combinaciones deberían ser evaluadas por el especialista. Ninguna ha mostrado ser superior, incluyendo anticonceptivos combinados, inhibidores GnRh, DIU liberador de levonorgestrel y anillo vaginal.
- **Desmopresina SC:** dosis 0.3 µg/kg/día, los días 2 a 3 del ciclo. Dosis repetidas pierden eficacia hemostática, pero conservan el efecto antidiurético: restringir la toma de líquidos a no más de 1 litro/día en los días que reciba la medicación. La desmopresina intranasal, si bien es práctica, tiene baja eficacia en reducir el sangrado.
- **Terapia de reemplazo con concentrados de FVIII/VWF.** Se reserva para VWD3 o fenotipos severos, cuando el síntoma sea grave como para necesitar internación y/o soporte transfusional.

El manejo terapéutico varía de acuerdo a las creencias personales o los planes de embarazo ya que carecemos de estudios comparativos entre las opciones.

En mujeres que deseen conservar la capacidad reproductiva, antifibrinolíticos, anticonceptivos hormonales y el dispositivo liberador de levonorgestrel parecen la opción más costo/eficaz.

En situaciones donde no sea necesario preservar la fertilidad: embolización selectiva, ablación endometrial y hasta la histerectomía.

En todos los casos deberá vigilarse y prevenirse la aparición de anemia ferropriva.

Otros problemas ginecológicos de la mujer con VWD

- **Quiste folicular hemorrágico (7%).** El sangrado puede quedar limitado al folículo o volcarse al peritoneo, ligamentos anchos y hasta el 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 anovulatorios combinados para suprimir la ovulación e incrementar los niveles de factores.
- **Endometriosis:** el mecanismo se desconoce. Probablemente relacionado con menstruación abundante y retrógrada.
- **Miomas, pólipos, hiperplasia endometrial.** Aunque sin una relación causal, es más probable que en las mujeres con VWD se pongan de manifiesto más fácilmente ciertas lesiones orgánicas uterinas.

Embarazo y parto: los niveles de VWF y FVIII:C aumentan tempranamente en el embarazo normal hasta alcanzar 2 a 3 veces el valor basal en el tercer trimestre. Estos niveles caen a los 7 a 15 días post-parto. Las mujeres con VWD tienen un aumento en el riesgo de hemorragia post-parto inmediato y en las 2 semanas siguientes y que llega, según la variante, al 20-30%.

Las embarazadas con VWD deben ser seguidas en forma multidisciplinaria. En caso de procedimientos invasivos durante el embarazo con valores <50%, se deberá administrar desmopresina o concentrados.

El FVIII:C y VWF:actividad deberán controlarse en el 7° u 8° mes de gestación a fin de planificar la conducta en el parto. Las mujeres que alcancen valores ≥ 50% pueden ser manejadas de manera similar a la mujer sin VWD tanto para el parto vaginal, la cesárea y la anestesia regional. Si los valores son <50%,

previamente al parto, cesárea o anestesia regional, se deberá administrar desmopresina (en mujeres con respuesta conocida) o concentrados. Posparto es conveniente mantener niveles >50% de VWF y FVIII:C por 3 a 5 días, lo cual implica que, en ocasiones, deberá repetirse el tratamiento (VWD3 y algunos casos de VWD2). El riesgo de hemorragia tardía se extiende al menos 2 semanas post parto y la puérpera deberá estar instruida para mantenerse en contacto con su hematólogo. En VWD1 y bajo VWF (y también en VWD2 y VWD3) se recomienda el uso de ácido tranexámico 1-1.5 g cada 8 hs por vía oral o EV por 10-14 días o más si el sangrado excesivo continúa. El uso de ácido tranexámico no contraindica la lactancia.

En el neonato con VWD el riesgo de sangrado es muy bajo y limitado a aquéllos afectados por VWD3. En mujeres con VWD3, podría estar indicado el diagnóstico prenatal y es recomendable evitar el parto instrumental así como minimizar toda maniobra invasiva en el feto y el neonato.

Bibliografía

- O'Donnell JS, Baker RI. Low von Willebrand disease: a bleeding disorder of unknown cause? *Haemostaseologie*. 2023 ;43 :44-51.
- James PD, Connell NT, Ameer B et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021; 5: 280-300.
- Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021; 5: 301-325.
- Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019; 1:590-595.
- Lavin M, O'Donnell JS. How I treat low von Willebrand factor levels. *Blood*. 2019; 133:795-804.
- Husseinzadeh HD, Haberichter S. Perioperative management of the VWD patient at elevated thrombotic risk. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019; 1:601-603.
- Favaloro, E, Lippi, G. Preanalytical issues that may cause misdiagnosis in haemophilia and Von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2017; 1-13.
- Bodo I, Eikenboom K, Montgomery R et al. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13: 1345-1350.
- 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; 167:453-465.
- Abshire TC, Federici AB, Alvarez MT et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia*. 2013; 19:76-81.
- O'Brien SH. Bleeding scores: are they really useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 1: 152-156.
- Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:2063-5.
- Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018; 24 (Suppl 6):29-36.
- Von Willebrand disease in women. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2013; Committee Opinion N° 580.
- James A. Von Willebrand disease in women: awareness and diagnosis. *Thrombosis Research*. 2009; 124 Suppl1:S7-S10.

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:

Diana Altuna declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de asesorías. Luis Aversa declara ser Gerente Medico en CSL Behring Argentina. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice:

Introducción y definición de MAT.....	
Clasificación fisiopatológica.....	
Fisiopatología.....	
Epidemiología.....	
Diagnóstico.....	
Tratamiento.....	
Bibliografía.....	

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 dysenteriae 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 - Gamapatía monoclonal de significado incierto; gammapatía monoclonal de significado renal. - 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 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/carnes 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 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). 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 últi-

mos 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 y evaluación de laboratorio que confirme la naturaleza microangiopática de la enfermedad (**Grado 1A**).

La Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) constituyó un panel multidisciplinario para establecer recomendaciones en el diagnóstico de PTT (Zheng XL et al, 2020). Debido a que la evidencia en la que se fundamentan fue extraída de publicaciones en pacientes adultos, la aplicación en población pediátrica debe ser realizada con cautela. Las recomendaciones han considerado diferentes escenarios, de acuerdo a la prontitud con que se obtenga el resultado de actividad de ADAMTS13 aplicado al contexto de un paciente con una alta probabilidad de tener PTT, ya sea basada en el juicio clínico o en una puntuación estandarizada como el PLASMIC (**Tabla 2**) o el índice Francés. Estas recomendaciones tienen en cuenta la disponibilidad de caplacizumab en primera línea, que ha sido aprobado por EMA y la FDA. Al no contar con esta aprobación en nuestro país, no se tendrá en cuenta esta opción.

Como primera recomendación el panel sugiere la siguiente estrategia:

- 1- tomar una muestra de plasma para la determinación de actividad de ADAMTS13 e inhibidor o IgG anti-ADAMTS13, antes de iniciar plasmaféresis o usar hemoderivados.
- 2- Iniciar plasmaféresis y corticoides sin esperar a los resultados de laboratorio de ADAMTS13

El panel consideró ideal contar con el resultado de actividad de ADAMTS13 en menos de 72 hs y aceptable entre 72 hs. y 7 días. Las recomendaciones sugieren que ante una actividad menor de 10% se inicie tratamiento con rituximab a la brevedad, teniendo en cuenta que en más del 95% de los pacientes adultos con PTT el mecanismo de enfermedad está mediado por autoanticuerpos dirigidos contra ADAMTS13.

➤ Clínico

Anemia hemolítica microangiopática, con prueba Coombs directa negativa, y trombocitopenia ($<150.000/mm^3$) 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 2
a- Índice PLASMIC

Variabes	Puntos
Recuento de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$	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%

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 microsferocitos (aunque estos últimos sólo se cuentan si se presentan también las otras formas; no remplazan 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.

Laboratorio**➤ General**

- Estudios de coagulación: para excluir coagulopatías como la CID: tiempo de protrombina, TTPA, dosaje de fibrinógeno.
- Hemograma con recuento de plaquetas. Frotis de sangre periférica.
- Parámetros de hemólisis intravascular: reticulocitos y LDH elevados, descenso de haptoglobina, aumento de bilirrubina indirecta, hemoglobina libre en plasma
- Hepatograma y función renal.
- Troponina T
- Serologías virales: HIV, HBsAg, HBs-Anticore, HCV, HA1N1.
- Búsqueda de marcadores de enfermedad autoinmune: ANA, FR, APAs.
- Función tiroidea
- Test de embarazo cuando sea apropiado.
- 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.

Otras pruebas: de acuerdo a la presentación.

Evaluación de ADAMTS13: previo al inicio del tratamiento debe 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 congelador 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 método 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) (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 la búsqueda de variantes genéticas causantes de enfermedad en el factor H, factor I, factor B, CD46 (proteína cofactor de membrana) y C3, además de trombomodulina (*THBD*). Por su relación con las formas autoinmunes de la enfermedad se debería realizar la búsqueda de variaciones en el número de copias de *CFH*, *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3*, y *CFHR5* por MLPA.

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

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 exsan-

guino-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 aquéllos que fallan en responder a la plasmaféresis y corticoides. Puede reducir o retrasar las recaídas, aunque no evitarlas. Dosis: rituximab $375 \text{ mg}/\text{m}^2$, semanal, por 4 semanas (**Grado 1B**). Algunos ensayos pequeños 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. El tratamiento estándar inicial en Europa, Estados Unidos, Canadá y otros países consiste en la actualidad en una combinación de plasmaféresis, corticoides y rituximab.

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 alrededor de 40% 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 pacientes 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 díada 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 diferencia principal 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/mm³ de novo, prolongada o progresiva, o descenso ≥ 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.

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 beneficio relativo.

Bibliografía

- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002; 347:589-600.
- 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, 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.
- 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.
 - Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2486– 2495.
 - Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR et al. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2503–2512.
 - Zheng XL. The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today. *J Thromb Haemost*. 2021;00:1–8.
 - Lee H, Kang E, Kang HG et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med*. 2020;35:25-40.

Trombocitopenia inmune

**Coordinador:**

Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Autores:

Beligoy, Luis
Fassi, Daniel
Fondevila, Carlos
Marta, Rosana

Conflictos de interés:

Daniel Fassi declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Novartis y Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Luis Beligoy declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Pfizer, Pint Pharma y Roche por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Carlos Fondevila declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Amgen, Sanofi y Sidus por concepto de conferencias ya actividades educativas. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción
Fisiopatología.....
Diagnóstico
Tratamiento 1ª línea y 2ª línea
Tratamiento del paciente refractario
Tratamiento en la urgencia.....
TPI en la embarazada.....

Abreviaturas

ALPS	síndrome linfoproliferativo autoinmune
ARTPO	agonistas del receptor de trombopoyetina
CSA	ciclosporina A
FNAIT	trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune
HAART	<i>highly active antiretroviral therapy</i>
HELLP	<i>hemolysis, liver enzymes, low platelets</i>
HTA	hipertensión arterial
IDCV	inmunodeficiencia común variable
IGEV	inmunoglobulina endovenosa
L	línea de tratamiento
MMF	micofenolato mofetil
PTT	púrpura trombocitopénica trombótica
SUHa	síndrome urémico hemolítico atípico
R/R	recaídos/refractarios
TPO	trombopoyetina

Introducción

La trombocitopenia inmune o TPI se define por plaquetopenia aislada menor a 100 mil de causa (auto)inmune. Hay formas primarias no asociadas a otra patología identificable (aunque en un porcentaje la causa se hará evidente en el seguimiento). Hasta 20% serán secundarias a colagenopatías, linfoproliferativos, infecciones (virus de la hepatitis C -VHC-, virus de inmunodeficiencia humana -VIH-) o inmunodeficiencias. 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 mayor, indicando que la TPI tiende a cronificarse.

De acuerdo al tiempo transcurrido, reconocemos TPI reciente (menos de 3 meses desde el diagnóstico), persistente (3-12 meses) y crónica (más de 12 meses).

TPI severa es aquella que, usualmente con menos de 30 mil plaquetas, tiene síntomas que requieren tratamiento. TPI refractaria es la TPI severa donde ha fallado la esplenectomía. Si el paciente aún no fue esplenectomizado (por edad, contraindicaciones o preferencias del paciente) se considera refractario a aquél no respondedor luego de 3 o más líneas. Corticodependencia implica la necesidad del uso permanente de corticoides para mantener un recuento seguro.

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 antígenos y de citoquinas, así como estimulación de linfocitos T y B. Esto produce una respuesta humoral y celular contra antígenos plaquetarios y megacariocíticos, en especial contra las glicoproteínas IIb/IIIa, IbIX, IaIIa y VI. El resultado es la eliminación de las plaquetas de la circulación y el freno de la producción plaquetaria. La unión de los autoanticuerpos a sus blancos antigénicos y/o la acción citotóxica de linfocitos T puede inducir:

1. sobre plaquetas en circulación:
 - a. Captación de plaquetas por receptores Fc del sistema retículo-endotelial con su consiguiente fagocitosis en el bazo;
 - b. Apoptosis y/o activación de plaquetas, lo que produce la expresión de fosfatidilserina en la membrana externa plaquetaria y su posterior fagocitosis a través de receptores *scavenger* macrófagos;
 - c. Pérdida de ácido siálico de determinadas glicoproteínas plaquetarias (IbIX), lo que lleva a su eliminación a través de receptores Ashwell-Morell hepáticos y células de Kupffer;
 - d. Activación de complemento, que promueve la lisis celular y/o la captación por el sistema retículo-endotelial.
2. sobre megacariocitos:
 - a. Inhibición del desarrollo megacariocítico, que se ve agravada por el déficit relativo de TPO frecuente en estos pacientes;
 - b. Inhibición de la etapa de formación de proplaquetas y producción de plaquetas por el megacariocito maduro.

Estos mecanismos pueden coexistir en el mismo paciente en diferentes proporciones, lo que explica diferencias en la respuesta terapéutica y la resistencia al tratamiento. En el futuro, individualizar el mecanismo dominante permitiría seleccionar el tratamiento inicial más adecuado en cada caso.

Recientemente se han mostrado diferencias en la fisiopatología de la TPI reciente o persistente *versus* la crónica: hay un punto a partir del cual la autoinmunidad se hace irreversible. Este cambio podría deberse a la aparición de nidos de plasmocitos de vida larga CD20 negativos (principalmente en bazo) así como a la aparición de segundos o terceros autoanticuerpos dirigidos contra nuevas glicoproteínas de la membrana plaquetaria (*epitope spreading*). Un tratamiento inicial más intenso (por ej., combinando fármacos) evitaría este pasaje a la cronicidad y favorecería la “curación”.

Diagnóstico

Por exclusión de otras causas de plaquetopenia. Carecemos de criterios positivos: un nadir de plaquetas menor a 20000, la presencia de autoanticuerpos y la respuesta a corticoides o a IGEV pueden ser indicadores más precisos.

Hasta 14% de casos considerados inicialmente TPI serán otra cosa. En el otro extremo, hasta 3% de casos

inicialmente considerados “otra cosa” (por presentación ambigua, instalación insidiosa, nadir de plaquetas no-extremo, o respuesta demorada a esteroides), serán TPI verdadera.

La presentación aguda y sintomática es más característica de los niños. En 17% de los adolescentes y en un tercio de los adultos el diagnóstico será incidental, especialmente en ancianos.

La evaluación inicial incluirá frotis por punción digital, hemograma, perfil de autoinmunidad (colagenopatías, Coombs, anticuerpos antitiroideos y antifosfolipídicos), serologías virales (hepatitis B y C, VIH, citomegalovirus, Epstein Barr, SARS-CoV2, dengue), proteinograma y perfil de coagulación.

Recabar historia personal y familiar de plaquetopenia y de sangrado tipo hemostasia primaria. Uso de fármacos, consumo de alcohol. Las trombocitopenias hereditarias se sospechan a partir de una historia familiar, la presencia de organicidad auditiva, renal o cataratas y la morfología de plaquetas y leucocitos. La confirmación requiere estudios de función plaquetaria, microscopía electrónica y moleculares.

La punción y biopsia de médula no es mandatoria inicialmente, ni aún en ancianos. Deberá realizarse en presencia de otra citopenia, macrocitosis, células atípicas u organomegalia, así como cuando falle el tratamiento inicial o previamente a esplenectomía.

A futuro, otras pruebas dedicadas a identificar el mecanismo fisiopatológico (dosaje de TPO, medición de plaquetas desialiladas, identificación de anticuerpos específicos para determinadas glicoproteínas plaquetaria) permitirían identificar la fisiopatología dominante y seleccionar el tratamiento más adecuado.

Tratamiento

En TPI reciente, el objetivo es alcanzar un recuento seguro lo antes posible, a fin de evitar el sangrado grave (ej., sistema nervioso central) o fatal. Tratar a aquéllos con menos de 30 mil plaquetas, aún asintomáticos. Casos con 30-50 mil plaquetas deberán tratarse sólo si sangran o previo a un procedimiento invasivo, como así también casos seleccionados con un estilo de vida de riesgo o ancianos.

En enfermedad crónica, el objetivo es mantener un recuento mayor a 30 mil (50 mil en ancianos o con factores de riesgo de sangrado adicionales).

Tratamiento de 1ª L (adultos)

Deberá internarse a los pacientes con menos de 20 mil plaquetas o sangrado no cutáneo. En especial si se trata de un caso neodiagnosticado.

El tratamiento inicial son los corticoides, minimizando la dosis y el tiempo de exposición.

Prednisona/meprednisona \approx 1 mg/kg/d (ancianos no más de 0.5 mg/kg). La respuesta puede demorar hasta 2 semanas. En caso de no respuesta, disminución rápida en 1-2 semanas. En respondedores, limitar la exposición a esteroides a no más de 6 semanas incluida la etapa de disminución (la cual deberá sostenerse aun cuando las plaquetas empiecen a descender). (2A)

Dexametasona 40 mg/d x 4 días ofrecería respuestas más rápidas evitando la disminución. Niños y ancianos la toleran mal. Si no hay respuesta, se puede repetir un segundo ciclo a la semana. (2A)

El 70% responderá a corticoides. Sólo el 25% mantiene la respuesta en el largo plazo. El resto perderá la respuesta durante la disminución o al suspenderlos. Este grupo de R/R a esteroides es de manejo complejo.

En algunos casos podrá mantenerse un recuento seguro con el uso de prednisona $<$ 5 mg/d: la seguridad del uso crónico de esta dosis no está bien establecida, en especial en ancianos y otros grupos vulnerables. En los demás casos de R/R con recuento de riesgo o síntomas, deberá progresarse a una segunda línea.

Algunos esquemas de 1ª L combinaron esteroides con rituximab, micofenolato mofetil u oseltamivir y mostraron más respuesta sostenida. También el uso de eltrombopag por 4 a 12 semanas + dexametasona 40 x 4 obtuvo respuestas \approx 100% al mes y respuestas libre de tratamiento de 67% al año y 79% a 2 años. (2B)

Cuando los corticoides estén contraindicados, así como cuando se requiera una respuesta rápida (por ej., necesidad de cirugía), podrá utilizarse la inmunoglobulina intravenosa a dosis de 1 g/kg/ por 1 o 2 dosis. (2A)

En casos donde se requiera un rápido control del sangrado (hematuria u otro sangrado grave) es preferible la gammaglobulina. En ocasiones sumada a esteroides orales o metilprednisolona EV y a transfusión de plaquetas (ver tratamiento de la urgencia).

Tratamiento de 2ª L: manejo del paciente adulto con efectos adversos, refractario o recaído a esteroides

Debe considerarse un diagnóstico alternativo. Realizar punción aspiración de médula ósea (PAMO)/biopsia

de médula ósea. Investigar y erradicar *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en áreas de alta prevalencia o en presencia de síntomas digestivos.

El tratamiento de 2ª L deberá individualizarse.

Pacientes con más de 30000 plaquetas y sin sangrado: observación (considerar tratamiento de casos especiales: maniobras invasivas, presencia de comorbilidades, necesidad de uso de antitrombóticos, ancianos, estilo de vida). (2A)

Pacientes con sangrado o <30000 plaquetas deberán tratarse. Deberá tenerse en cuenta la respuesta mostrada al tratamiento inicial y la etapa de la enfermedad (persistente o crónica). Por ej., una recaída tardía luego de una buena respuesta inicial autoriza a repetir el tratamiento inicial. En ocasiones podrá mantenerse un recuento seguro con el uso crónico de dosis bajas de prednisona. Pacientes con TPI crónica que presentan recaídas esporádicas (ej., ante una virosis) podrán ser rescatados con un curso acotado de esteroides.

La opción de 2ª L que ha mostrado mayor eficacia, cercana al 88%, es la esplenectomía. (2A). Sin embargo la respuesta en cada caso individual es impredecible excepto cuando un estudio con plaquetas- In111 muestre captación en bazo. Los pacientes añosos muestran menor respuesta y más complicaciones. Se prefiere la vía laparoscópica por menos complicaciones y mortalidad. Debe realizarse la vacunación para H. influenzae, meningococo y neumococo al menos 2 semanas antes así como vacunación antigripal anual. La necesidad y las indicaciones de profilaxis antibiótica post esplenectomía están discutidas. Las guías actuales posicionan a la esplenectomía en 3ª L, luego de al menos un año de enfermedad y cuando la remisión espontánea sea improbable. En condiciones de recursos limitados, la esplenectomía sigue manteniendo su lugar al ser una opción de 2ª L rápidamente accesible y de manejo conocido.

Los ARTPO y el fostamatinib tienen una respuesta inicial similar a la esplenectomía y evidente en 1-2 semanas (Tabla 1). (2A)

Tabla 1. Características de uso de agonistas RTPO y fostamatinib

	Eltrombopag	Avatrombopag	Romiplostim	Fostamatinib
Mecanismo	Agonista RTPO	Agonista RTPO	Agonista RTPO	Inhibe Syk esplénico
Vía de uso	Oral Alejado comidas y bicaciones	Oral Sin limitación dietaria	Subcutáneo	Oral
Dosis usual (rango)	50 (25-75) mg 1 vez al día. Ajuste dosis de a 25 mg/d cada 2 semanas. La reducción dosis puede llegar eventualmente, a 25 mg/d 1, 2 o 3 veces x semana	20-40 mg/d 1 vez al día	3 (1-10) ug/kg 1 vez por semana. Ajuste dosis de a 1 ug/kg cada semana. La reducción en la dosis puede llegar eventualmente a 1 ug/kg cada 10 días	100 mg c/12 (150 c/12 si no respuesta en 4 semanas) (eventualmente 100-150 1 vez/d)
Tiempo hasta respuesta	1-2 semanas	1-2 semanas	7-10 días (menos con dosis mayores a 4.5 ug/kg)	15 días
Efectos adversos particulares	Cefalea Molestias GI Alteración hepatograma Trombosis	Cefalea Trombosis	Cefalea Mioartralgias Fluctuación recuentos Trombosis Formación anticuerpos (1%)	Diarrea, HTA Alteración hepatograma Leuco/neutropenia
Ajuste de dosis	Plaquetas <50000 o >200000	Plaquetas <50000 o >200000	Plaquetas <50000 o >150000	Diarrea, HTA
Suspensión (transitoria o definitiva)	Alteración hepatograma Plaquetas >400000		Plaquetas >400000	Crisis hipertensiva Diarrea severa Alt. hepatograma Neutropenia <1000 por >3d o febril

Eltrombopag se toma 1 vez al día alejado 2 a 4 horas de alimentos o fármacos que contengan bicarbonatos; deberá monitorearse la función hepática durante las primeras semanas de uso (hasta 11% de alteración del hepatograma generalmente reversible).

El avatrombopag, también de uso oral 1 vez/día, no presenta limitaciones dietéticas ni hepatotoxicidad, pero no está disponible en Argentina.

Romiplostim es de uso subcutáneo y aplicación semanal y aprobado para PTI persistente no respondedora a corticoides o IgEV. 1A.

La cefalea es un efecto adverso frecuente de todos los agonistas RTPO. También tienen un riesgo de trombosis de 5 a 7%, más evidente en pacientes con historia vascular o presencia de anticuerpos antifosfolípidicos. Si bien no se ha encontrado una relación de los eventos trombóticos con el recuento, se sugiere mantener plaquetas entre 50 y 150 mil. En un tercio de los tratados con agonistas, el manejo se hace engorroso debido a fluctuación de los recuentos, en ocasiones se corrige luego del cambio a otro agonista. Hasta 20% no responde a agonistas: luego de 4 semanas y dosis máximas se puede intentar el cambio a otro. Hasta 30% podrá suspender el agonista, manteniendo un recuento seguro libre de tratamiento.

Fostamatinib inhibe el receptor Syk del macrófago esplénico y previene la fagocitosis del complejo plaqueta-autoanticuerpo. No afecta la función plaquetaria. Ha mostrado diarrea (1/3), HTA (1/3) y ocasionalmente alteración del hepatograma y neutropenia. Muy bajo riesgo de tromboembolismo. No está disponible en Argentina. (2A)

Rituximab: la dosis ideal no está definida. La respuesta inicial ha sido del 66% y similar para dosis de 100 o 375 mg/m²/sem x 4 semanas. La respuesta demora varias semanas. Casos seropositivos para VHB deben ser tratados, ya que pueden reactivarse. Apenas 25% mantiene una respuesta duradera más allá del año. La combinación con corticoides parece aumentar esta respuesta duradera. La mitad de las guías posicionan a rituximab en 2ª L y la otra mitad lo posiciona en 3ª L, luego de ARTPO o esplenectomía. Algunas subpoblaciones parecen beneficiarse más (colagenopatías o FAN+). Las mujeres en edad fértil con menos de 12 meses de enfermedad mostraron 78% de respuesta sostenida a 5 años. Previo a rituximab considerar vacunación previa con esquema similar a esplenectomía. Cabe destacar que no se encuentra aprobado oficialmente para su uso y su utilización se realiza fuera de prospecto.

En condiciones de recursos limitados hay una larga lista de fármacos que podrían usarse en 2ª L (Tabla 2). MMF y dapsona mostraron respuestas cercanas al 50%. Para el resto de los agentes las respuestas van del 15 al 35%, en todos los casos luego de varias semanas. La mayoría de estos fármacos presentan efectos adversos con el uso prolongado.

Tratamiento del adulto refractario (fallo post esplenectomía incluyendo aquellos casos donde la esplenectomía no se considera una opción)

Estos pacientes tienen alto riesgo de muerte por hemorragia. Se recomienda buscar diagnósticos alternativos, así como detectar y erradicar al *H. pylori*. Deberá reconsiderarse el diagnóstico ante la posibilidad de estar ante una mielodisplasia, un síndrome de fallo medular o alguna trombocitopenia hereditaria.

En casos sintomáticos o con un recuento de riesgo, discutir con el paciente las opciones de tratamiento que, en esta etapa, raramente serán curativas. Puede haber respuestas transitorias a esteroides o IGEV. (2A)

Los ARTPO mostraron una respuesta plaquetaria sostenida en >60% de los casos en seguimiento de hasta 5 años. (2A)

Fostamatinib ha mostrado una respuesta global del 43%, menor cuantas más líneas previas de tratamiento. (2A)

El rituximab ofrece la posibilidad (baja) de obtener remisión duradera sin tratamiento y la posibilidad de realizar retratamientos periódicos ante cada pérdida de respuesta. Las respuestas duraderas fueron más altas cuando se utilizó post esplenectomía. (2A)

Oseltamivir ha mostrado eficacia en pacientes donde la desialilación es el mecanismo predominante.

En el pasado, numerosas drogas fueron probadas en esta etapa de la enfermedad (Tabla 2). Diferentes toxicidades complican el uso prolongado. Sin embargo, carecemos de datos en refractarios actuales que fallaron a rituximab y a ARTPO.

Se ha sugerido la combinación de fármacos como la Triple Terapia (dexametasona 40 x4 + rituximab 100

mg x 4 + CSA 2.5-3 mg/d x 28) o combinación de inmunosupresores en dosis submáximas (azatioprina/MMF/ciclosporina A).

La recomendación actual para el paciente refractario es combinar fármacos sobre la base de un ARTPO sumado a MMF, ciclosporina o esteroides. (2A)

Nuevos fármacos en desarrollo incluyen rilzabrutinib (inhibidor de la tirosiquinasa de Bruton) así como los bloqueantes del receptor Fc neonatal efgartigimod y rozanolixizumab (sólo activos cuando el anticuerpo es IgG). Daratumomab (anti CD38), sutimlimab (anti C1s) y decitabine son otras opciones actualmente en evaluación.

Tabla 2. Otras alternativas para el tratamiento de 2ª L

Fármaco	Dosis usual	% respuesta	Tiempo h/ respuesta	Comentarios
Micofenolato mofetil	500-1000 mg cada 12 hs	45-75%	4-6 semanas	Cefalea, dorsalgia, infecciones Considerar en S. Evans No en casos 2rios a infección
Dapsona	75-100 mg/d	50%	3 semanas	Hemólisis bioquímica (en la mayoría) Anemia hemolítica (en algunos) Rash CI si Hb. Inestables o deficiencia glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
Danazol	400-800 mg/d	67%	4 semanas a 6 meses	Alt. hepatograma, dislipemia, virilización, amenorrea
Azatioprina	1-2 mg/kg/d (máximo 150 mg/d)	60%	1 a 6 meses	Alt. hepatograma, anemia, leucopenia, infección
Ciclosporina A	5 mg/kg/d x 1 semana Luego 2-3 mg/kg/d	50-80%	3 a 4 semanas	Ajustar dosis a ciclosporinemia (100-200 ng/mL en sangre) Vigilar función renal HTA, infección
Ciclofosfamida	1-2 mg/kg/d oral 1 g/m ² por 1-3 pulsos EV cada 2-4 semanas	25-80%	1 semana a 4 meses	Mielosupresión 2das. neoplasias
Vincristina Vinblastina	1-2 mg/dosis EV por semanas (total 6 mg) 30 mg/sem	10-75%	1 a 2 semanas	Neuropatía, constipación, flebitis infusional

Tratamiento de la urgencia

Casos donde el sangrado implica un riesgo inmediato para la vida, el órgano o un miembro (sangrado cerebral, abdominal, ocular o síndrome compartimental) y que necesitan un incremento inmediato del recuento de plaquetas. (2A)

Utilizar en forma simultánea:

- Ig EV 1g/kg por 1-2 días consecutivos.
- Bolos de metilprednisolona EV 30 mg/kg o 500-1000 mg por 2-3 días.
- Esta estrategia suele demorar entre 24 y 48 hs. Mientras tanto, también transfundir concentrados plaquetarios (en pacientes adultos: 1-3 U/hora o 10 U cada 4 horas y hasta 1 féresis cada 30 minutos).
- Algunas guías consideran dar romiplostim en dosis de 4, 5 y hasta 10 ug/kg
- Control mecánico o quirúrgico en el sitio de sangrado, si es necesario y factible (abdomen, SNC).
- Esplenectomía: mandatoria en sangrado que amerite laparotomía o neurocirugía. Realizarla de manera simultánea a la laparotomía o previa a la neurocirugía. En otros, considerar caso por caso ante sangrado crítico persistente a pesar del tratamiento médico.
- Factor VII activado recombinante (rFVIIa) 90 ug/kg en fallo del tratamiento médico más necesidad de cirugía, sangrado en SNC no quirúrgico u otro sangrado crítico con imposibilidad de cirugía. Se requiere un número mínimo de plaquetas: administrar junto con concentrados plaquetarios.

TPI en la embarazada

La TPI afecta entre 1:1000 y 1:10000 embarazos. Representa el 3-5% de las plaquetopenias de la embarazada.

El diagnóstico es por exclusión de otras causas más frecuentes ej., (trombocitopenia incidental y desórdenes hipertensivos del embarazo).

En la evaluación es importante considerar recuentos previos al embarazo, trimestre de aparición y severidad. Por ej., una trombocitopenia severa, menor a 50000 plaquetas, va a favor de PTI mientras que una plaquetopenia moderada >80-100 mil y no progresiva es más característica de trombocitopenia incidental. Una plaquetopenia previa que se profundiza a medida que avanza el embarazo sugiere TPI. En una mujer sin antecedentes, la aparición en embarazo temprano sugiere TPI (causa más común de trombocitopenia del primer trimestre). En cambio, las trombocitopenias que aparecen en el último trimestre o el parto son, en el 75% de los casos, ejemplos de trombocitopenia incidental. La PTT aparece en segundo y tercer trimestre de embarazo y parto mientras que la aparición en el posparto obligará a descartar síndrome HELLP, SUHa u otra microangiopatía trombótica por medio del frotis y el perfil de coagulación.

La mortalidad materna en PTI gestacional es casi nula. La morbilidad depende del recuento al momento del parto. La vía del parto (vaginal o cesárea) deberá decidirse según criterio obstétrico. 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 *vacuum*.

El tratamiento sigue pautas similares al resto de los adultos, enfatizándose el manejo conservador, especialmente en el primero y segundo trimestre. Deberán vigilarse los recuentos manteniendo valores >30000 en los primeros trimestres y >50000 cerca del parto (Figura 1). El uso de corticoides presenta complicaciones especiales (diabetes gestacional, hipertensión, prematuridad, abrupción placentaria). Dexametasona presenta mayor pasaje transplacentario y mayor riesgo de oligoamnios y malformaciones faciales fetales, por lo cual se prefiere la prednisona a la menor dosis útil (ej., 10-20 mg/d) y por el menor tiempo. Dosis de 0.25-0.5 mg/kg/d resultaron tan eficaces como 1 mg/kg/d y con menos incidencia de hipertensión y pre-eclampsia. La respuesta a esteroides es menor que fuera del embarazo, demora días y, una vez alcanzada, puede perderse rápidamente. La gammaglobulina es segura pero su efecto es transitorio y obliga a reinfusiones. La respuesta a estos tratamientos oscila en 40-50%. Hay pocas referencias del uso de inmunoglobulina anti-D endovenosa que conlleva un riesgo de hemólisis materna y fetal. En no respondedoras o cercano al parto se ha utilizado la combinación de ADMP (alta dosis de metilprednisolona) e Ig EV.

Micofenolato, danazol, ciclofosfamida, vincristina y fostamatinib están contraindicados. Azatioprina o CSA podrían ser una opción. **Rituximab y ARTPO están generalmente contraindicados, estando descripto el uso gestacional luego de la semana 20.** Los ARTPO atraviesan placenta y los efectos de su uso durante la organogénesis no son bien conocidos. El uso en el embarazo tardío no parece acompañarse de efectos indeseados en el feto o el neonato. De las publicaciones no surge claramente que los agonistas sean útiles para prevenir la trombocitopenia fetal como tampoco si la brusca deprivación posparto puede provocar trombocitopenia de rebote en el neonato. Hay reportes de fetos nacidos con trombocitosis. Los agonistas pasan a la leche materna.

Deberá vigilarse el recuento del recién nacido. El nadir de plaquetas ocurre habitualmente de 3 a 5 días después del nacimiento. Aún madres aparentemente “curadas” pueden dar a luz neonatos con plaquetopenia (en especial si fueron esplenectomizadas o han tenido un neonato previo con plaquetopenia). No se ha encontrado correlación entre el recuento plaquetario del neonato y factores maternos.

Entre 8% y 15% de los hijos de madre TPI presentará menos de 50000 plaquetas (y <5% tendrá menos de 20000). El sangrado suele ser leve a moderado. El riesgo de hemorragia mayor (fundamentalmente intracraneana), es inferior a 1%. El riesgo de hemorragia disminuye casi totalmente después de las 2 primeras semanas de vida aunque la trombocitopenia puede persistir por 3-4 meses. Se sugiere recuento en sangre de cordón: si >50000, observación y control diario por 7 días. Si <50000, confirmar por punción venosa, eco transcraneal para excluir tempranamente sangrado intracraneal. Gammaglobulina 1 gr/kg/d por 1 o 2 dosis. Sumar transfusión de plaquetas irradiadas (en especial si <30000). Se prefiere evitar esteroides por el riesgo de infección. En cuanto al uso de ARTPO, hay reportes anecdóticos del uso en neonatos. Podrían tener un lugar en la minoría de neonatos cuya trombocitopenia se prolongue más de 10-14 días. En neonatos con sangrado cerebral y en aquéllos con <10000 plaquetas debería descartarse la coexistencia de FNAIT, es-

pecialmente cuando el recuento materno sea normal. Luego del nacimiento, controlar recuentos hasta la 4ª semana (si bien el 80% de las trombocitopenias se resolverán dentro de las 2 semanas). Evitar inyecciones intramusculares hasta recuento seguro.

La lactancia no está contraindicada. Debería suspenderse si la plaquetopenia en el bebé, no mejora luego de unos días (posible presencia de IgA en la leche materna). Si aun así la plaquetopenia persiste, considerar plaquetopenias heredofamiliares y otras causas de plaquetopenia neonatal (FNAIT). En madres que reciban ARTPO el amamantamiento está desaconsejado.

Figura 1. Diagnóstico diferencial con otras causas de trombocitopenia

<p>1er. y 2do. Trimestre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controles mensuales • Target >30000 plaquetas • Tratamiento: <30000, síntomas de sangrado, pre-procedimiento
<p>3er. Trimestre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controles más frecuentes • Target >50000 (>75000 peridural)
<p>Tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednisona 10-20 mg/d o Ig EV • Fallo: azatioprina (± esteroides), AD metilprednisolona • Esplenectomía: limitada a 2T o en la urgencia
<p>No</p> <ul style="list-style-type: none"> • Micofenolato, danazol, vincristina, ciclofosfamida, fostamatinib • ?? Rituximab, agonistas RTPO (tal vez en último trimestre)
<p>Profilaxis del TEV post parto o cesárea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Métodos mecánicos • Heparina si >30-50 mil plaquetas

Azatioprina, rituximab y agonistas RTPO con categoría C según la FDA (efectos adversos en fetos animales pero sin estudios bien controlados en humanos)

TPI secundaria

La respuesta al tratamiento suele ser peor que en la forma primaria. Esto se ha visto tanto en 1ª L (respuesta a esteroides o Ig EV de apenas el 50%) cuanto post esplenectomía y agonistas RTPO.

Eltrombopag ha mostrado menos de 15% de respuestas en casos secundarios a linfoproliferativos, resultando especialmente ineficaz cuando el mecanismo sea infiltrativo.

Casos asociados a inmunodeficiencias primarias (IDCV, ALPS) se benefician de esteroides. La Ig EV es útil en IDCV y el MMF en ALPS. Rituximab y esplenectomía aumentan el riesgo de infección y deberían reservarse para casos refractarios.

El rituximab podría ser de elección en casos asociados a autoinmunidad, colagenopatías y linfoproliferativos.

En el caso de TPI secundaria a infecciones, considerar que la plaquetopenia puede deberse a mecanismos no inmunes y que corticoides, rituximab y esplenectomía impactan sobre la inmunidad y la carga viral.

En especial deberá considerarse el riesgo de infecciones oportunistas en casos sin respuesta al tratamiento antiviral, cuando la carga viral permanece elevada o los CD4 bajos.

- **HVC:** la plaquetopenia puede instalarse aún sin hepatopatía evidente. Deberán considerarse otras causas de plaquetopenia: centrales por daño al megacariocito, secuestro de hemodinámico o toxicidad del tratamiento antiviral. Los nuevos antivirales evitan la trombocitopenia asociada al uso del IFN. Se sugiere el seguimiento conjunto con hepatólogo e infectólogo. Deberán evitarse aquellos tratamientos que pudieran incrementar la carga viral. La esplenectomía podría ser riesgosa en casos con HT portal. Cuando sea necesario tratar, comenzar con Ig EV. Los ARTPO han mostrado eficacia aunque eltrombopag ha mostrado trombosis portal en adultos con cirrosis avanzada, hepatitis crónica a virus C o hipertensión portal.
- **HIV:** La TPI es una manifestación de enfermedad temprana en un huésped aún inmunocompetente. Sin embargo, la plaquetopenia también podría deberse a daño medular viral o a mielodisplasia. El tratamiento HAART puede mejorar el nivel de plaquetas. La utilización de corticoides, IGEV e Ig anti-D han demostrado ser eficaces y seguros. La esplenectomía también es útil, pero sus riesgos no han sido bien establecidos. No se conoce con certeza el efecto de rituximab, eltrombopag, romiplostim o citotóxicos sobre la progresión de la infección viral. Algunos antiretrovirales interfieren con el metabolismo de eltrombopag. Se sugiere seguimiento conjunto con infectólogo. Priorizar HAART.

En caso de sangrado significativo o cuando sea necesario tratar la TPI emplear un algoritmo similar al no-HIV: curso corto de esteroides, IGEV o Ig anti-D. La esplenectomía es preferible como 2ª L. Cuando la plaquetopenia se instala post HAART habrá que descartar síndrome de reconstitución inmune: es infrecuente y responde a esteroides. En casos sin respuesta a HAART, con CD4 bajos o alta carga viral evitar inmunosupresores y esplenectomía.

- **Helicobacter pylori:** la terapia de erradicación puede mejorar el nivel de plaquetas en aproximadamente el 50% de los adultos afectados, especialmente en aquéllos con trombocitopenias leves viviendo en áreas con alta prevalencia de la infección. Se sugiere realizar la detección de la infección en aquellos enfermos que más pueden beneficiarse de la terapia de erradicación, pacientes con síntomas gastrointestinales y/o no respondedores a las terapias farmacológicas de primera línea. 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. En aquéllos en los que se demuestre la infección, comenzar terapia de erradicación.

El síndrome de Evans es una enfermedad rara con aparición simultánea o secuencial de anemia hemolítica autoinmune, TPI o neutropenia inmune. Se ve en 1- 4% de los casos diagnosticados inicialmente como TPI o anemia hemolítica autoinmune. En niños, el 50-60% superpone criterios de ALPS. Otras condiciones asociadas en pediatría son: IDCV, post trasplante de órganos sólidos o médula ósea y luego de exposición a drogas (fludarabina). En adultos, el 50% de los casos son secundarios a enfermedades autoinmunes, linfoproliferativos e inmunodeficiencias.

El manejo es el convencional de la TPI aunque la respuesta a los tratamientos usuales (corticoides, IGEV e incluso esplenectomía) es menor. En 1 L, esteroides (IGEV es preferible cuando predomina la TPI). Luego del tratamiento inicial el 50-73% recaerá o quedará corticodependiente. En 2ª L, inmunosupresores (CSA, MMF, rituximab). La experiencia con el uso de ARTPO es escasa. En cuanto a la esplenectomía, las respuestas son menores y las recaídas llegan al 50%; está contraindicada en ALPS y en menores de 6 años. En una revisión reciente con un seguimiento de 5 años, se observó que solamente el 32% de los adultos tratados permanecía en remisión completa/parcial y la mortalidad global era del 25%, principalmente asociada a sangrado o sepsis.

Bibliografía

- 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.
- Arnold D, Nazy I, Clare R, Jaffe A, Aubie B, Li N, Kelton J. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Advances*.

2017;1:2414-19.

- Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat.* 2018; 41:1-30.
- Provan D, Donald M, Arnold D, Bussel J et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances.* 2019;3:3780-3816.
- Neunert C, Terrel DI, Arnold D et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances.* 2019;3:3829-66.
- Cirasino L, Robino AM, Podda GM et al. Report of a ‘consensus’ on the lines of therapy for primary immune thrombocytopenia in adults, promoted by the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Platelets*, DOI: 10.1080/09537104.2020.1751105
- Lev PR, Goette NP, Marta RF. Pathophysiological mechanisms leading to low platelet count in immune thrombocytopenia. *J Immunological Sci.* 2020;4:1-7.
- Miltiados O, Hou M, Bussel J. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood.* 2020;135:472-90.
- Kuter D. Novel therapies for immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2021;196:1311-1328.
- Agarwal N and Mangla A. Thrombopoietin receptor agonist for treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy: a narrative review. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:1-17.
- Provan D and Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine.* 2022 Feb;76:103820.doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103820
- Vianelli N, Auteri G, Buccisano F et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Ann Hematol.* 2022; 101: 963-978.
- Xu X, Liang M-Y, Wang Y-L, Wang J-L and Zhang X-H. Lower-dose corticosteroid therapy in severe immune thrombocytopenia during pregnancy: The comparable efficacy and lower incidence of maternal complications. *Front Pharmacol.* 13:983734.doi: 10.3389/fphar.2022.983734



Trombofilias

Coordinadores:

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

Maneyro, Alberto
amaneyro@gmail.com

Autores:

Altuna, Diana
Ceresetto, José
Fassi, Daniel
Ferro, Hugo
Gallo, María del Carmen
Golglid, Silvina
Maneyro, Alberto
Schwalb, Graciela
Wittmund, Laureana

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice:

Definición.....
Clasificación.....
A quién estudiar
Qué estudiar
Cuándo estudiar
Cómo estudiar
Para qué estudiar
Trombofilia en pediatría.....
Bibliografía recomendada.....

Abreviaturas

AAF	Anticuerpos antifosfolípidos
ACL	Anticuerpos anticardiolipinas
Antiβ2GPI	Anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I
AT	Antitrombina
AVK	Fármacos antivitaminas K
DOACs	Anticoagulantes orales directos
FVL	Factor V Leiden
HHcy	Hiperhomocisteinemia
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
IL	Inhibidor lúpico
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno
PC	Proteína C
PS	Proteína S
PT20210	Protrombina G20210A
RPCA	Resistencia a la proteína C activada
SAF	Síndrome antifosfolípido
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido (<i>single nucleotide polymorphism</i>)
TEV	Tromboembolismo venoso
TF	Trombofilia
TVP	Trombosis venosa profunda
TH	Trombofilia hereditaria
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	
Protrombina G20210A	
Hiperhomocisteinemia / homocisteinuria	Hiperhomocisteinemia

Deben tenerse siempre presentes enfermedades sistémicas que pueden asociarse o predisponer a eventos trombóticos: neoplasias hematológicas y no hematológicas, 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, 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 [2A]. Recientemente se han identificado múltiples SNPs: mientras que la relevancia trombótica de muchos de estos genes-candidatos 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 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 [1].
3. TEV asociado a terapia hormonal o a embarazo y/o puerperio [1].

4. TEV recurrente espontáneo o provocado por factores de riesgo transitorios bajo tromboprofilaxis adecuada [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) [2A].
6. Pacientes menores de 50 años con trombosis venosa superficial recurrente sin causa desencadenante [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 [2A].
8. Trombosis venosa esplácnica (síndrome de Budd Chiari, trombosis portal y mesentérica) en ausencia de factores locales precipitantes [2A].
9. Trombosis de senos venosos cerebrales sin factores loco-regionales (infecciosos, traumáticos, tumorales) [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 [2A].
11. Pacientes con 2 o más abortos consecutivos tempranos (antes de las 10 semanas) de embarazo embriionado, sin causas genéticas [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 placentae*) [1].
 No hay evidencias hasta la fecha con respecto a la utilidad del estudio de trombofilia en pacientes que presentan fallas de implantación [1].
13. Pacientes con evento trombotico arterial antes de los 50 años en ausencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente con historia de tromboembolismo venoso [2A].
14. Antecedente de necrosis cutánea asociada al uso de fármacos antagonistas de la vitamina K [2A].

B. Sujetos asintomáticos

1. Adultos, familiares en primer grado de un sujeto con trombofilia conocida e historia de TEV (especialmente eventos espontáneos) [2A].
2. Mujeres asintomáticas que intentan embarazo o requieren terapia hormonal (estrogénica), con familiares en primer grado con trombofilia conocida sintomática [2A].

Qué estudiar

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

A quién estudiar	Qué estudiar
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[2B]
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 esplácica en ausencia de factores locales	AT – PC – PS [2B]; IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – Chequeo de HPN y mutación Jak2 V617F
Trombosis de 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 (embrionarios), 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 (abruptio 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] No se recomienda el estudio de TH en pérdidas de embarazos recurrentes o complicaciones vasculares de la placenta[1].
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
Asintomáticos con historia familiar positiva (individualizado)	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210

Cuándo estudiar

Los NO	Los SÍ
<p>No en agudo (con excepción de la púrpura fulminans neonatal, que debería estudiarse al diagnóstico),</p> <p>No durante la anticoagulación con AVK 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 AVK. 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, Todo resultado anormal deberá confirmarse en una nueva muestra (excepto estudios de biología molecular).</p> <p>En el caso de AAF, deberán transcurrir al menos 12 semanas. 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 TH en población pediátrica, se debe considerar estudiar a los padres antes de afirmar el diagnóstico</p>

Cómo estudiar:

Inhibidor lúpico	Prolongación de pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos Demostración del efecto inhibitor en mezclas de Plasma paciente/Plasma normal Demostración de que el inhibidor es sensible a fosfolípidos
Anticuerpos Anticardiolipina	ELISA cuantitativo IgG e IgM en título >40 UPL o >percentilo 99°
Anticuerpos anti beta 2- glicoproteína I	ELISA cuantitativo IgG e IgM en título >20 UPL o >percentilo 99°
Antitrombina Proteína C	Dosaje funcional (sustratos cromogénicos)
Proteína S	PS inmunológica libre
Resistencia a Proteína C activada	Dahlback modificado (plasma deficiente en factor V)
Resistencia a Proteína C activada	Cromatografía líquida de alta performance
Factor V Leiden Protombrina 20210	Biología molecular

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 normales) (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:

- En especial, de evento venoso.
- En especial, de evento espontáneo en sitio inusual o asociado al uso de hormonas, embarazo o puerperio.
- 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 FVL 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”, en particular aquéllas que contienen solo progestágenos (levonorgestrel) o ulipristal.

La identificación de trombofilia **no permite:**

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

Aun 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 + AVK.
- 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.

Trombofilia en pediatría

La incidencia de TEV espontáneo en pacientes pediátricos es de 5% en niños y <1% en neonatos, en contraste con un 40% de eventos idiopáticos en adultos.

En niños la etiología de la trombosis es multifactorial, habitualmente con la presencia de más de un factor de riesgo adquirido. Por lo tanto, la TF es sólo uno de los elementos que determinan el riesgo. La utilidad de estudio de TF para definir la prevención y el tratamiento es controvertida.

Si bien la clasificación de las TF hereditarias y adquiridas, así como las de riesgo alto y bajo es igual a la de la población adulta, hay algunas condiciones especiales en niños y adolescentes que serán tratadas en este apartado.

A quien estudiar?	Qué estudiar?
Neonatos con púrpura fulminans	PS, PC, RPCA
Necrosis cutánea 2º uso de AVK	PS, PC, RPCA
TVP no provocada	PS, PC, RPCA, AT, FVL, PT20210 Y AAF
TVP recurrente	PS, PC, RPCA, AT, FVL, PT20210 Y AAF
TVP provocada	No está indicado el estudio, excepto en caso de recurrencia
Trombosis arterial	No indicado [1B]
Trombosis de seno venoso cerebral	El estudio tiene un valor predictivo de recurrencia incierto (C) y no debería definir la duración de la anticoagulación.
Trombosis en sitios inusuales	El estudio tiene un valor predictivo de recurrencia incierto [2B] y no debería definir la duración de la anticoagulación. Los AAF sí tienen un valor predictivo de recurrencia por lo que se recomienda su detección. [1A]
Accidente cerebro vascular	No indicado [2C]

Una cuestión de controversia es si se debería estudiar TF hereditaria en individuos asintomáticos con un familiar en 1er. grado con antecedente de TEV o de TF hereditaria.

Quienes se muestran a favor del estudio argumentan que el mismo posibilitaría reducir la TVP provocada utilizando tromboprofilaxis primaria en pacientes que, en otra circunstancia, no la recibirían, en especial si el caso índice es portador de una TF hereditaria de alto riesgo.

Si bien es reconocido que el riesgo de TVP es mayor en individuos portadores asintomáticos de TF hereditaria que en aquéllos que no la tienen, está claramente demostrado que el antecedente familiar de TVP es un factor de riesgo independiente de la presencia o no de TF hereditaria.

Independientemente de las recomendaciones, debemos tener en cuenta que un estudio de TF hereditaria negativo, en un individuo asintomático con antecedentes familiares de TVP o de TF hereditaria, no excluye el riesgo de trombosis ni es suficiente para suspender la anticoagulación. Es decir que un estudio negativo no debe generar la “falsa tranquilidad” acerca del riesgo de TVP o recurrencia.

A la inversa, un resultado positivo, no debe ser sobreestimado respecto de la posibilidad de desarrollar TEV, en especial en pacientes con TF hereditaria de bajo riesgo y alto riesgo de sangrado.

En caso de realizar el estudio, resulta de suma importancia explicar a la familia los alcances y las limitaciones del mismo para evitar las situaciones de ansiedad que genera un resultado positivo.

Se recomienda: no estudiar TF hereditaria en individuos asintomáticos con un familiar en 1er. grado con un TEV o TF hereditaria.

Debido a que la historia familiar de TEV aumenta el riesgo de TEV, los individuos asintomáticos deberían recibir profilaxis antitrombótica en situaciones de alto riesgo.

Con respecto a cuándo estudiar:

En población pediátrica, los resultados deberán ser confirmados con el niño en buen estado.

Para la interpretación de los estudios de TF 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.

En caso de un resultado positivo de TF hereditaria en población pediátrica, se debe considerar estudiar a los padres antes de afirmar el diagnóstico.

Bibliografía

- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2) Suppl.
- Arachchilage J, Motawani J, Mackillop L et al. Guidelines for thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022; 198:443-458-
- 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.
- Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020; 49(4): 618-629.
- Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2017; 377:1177-1187.
- Davila J. Thrombophilia testing in the Pediatric Population. En: Shaz B, Hillyer C, Reyes Gil M: Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects. Elsevier Science Publishing 2019. Cap. 148.
- 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.
- 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.
- Nowak-Götti U, Van Ommen H., Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? Thrombosis Research. 2018; 164: 75-78.
- Quenby S, Booth K, Hiller L et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. Lancet 2023; 402: 54-61.
- Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when and why? Hematology. 2008: 228-235.
- 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.
- Thornburg C, Raffini L. Testing children for inherited thrombophilia: more questions than answers. British Journal Haematology. 2009, 147, 277-288.
- Trégouët 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.
- Yang J, Chan A. Pediatric Thrombophilia. Pediatric Clinic N Am.º 60 (2013) 1443-1462.

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:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

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

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
TH	Trombofilia hereditaria
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 el embarazo: la trombofilia NO es una enfermedad per se, es un desorden de la hemostasia que implica una predisposición a la formación de trombos, tanto en el territorio venoso como arterial y que puede generar también patología obstétrica.

Clasificación de trombofilias:

1° Hereditarias

- Factor V Leiden
- Mutación de la protrombina 20210
- Déficit de proteína S
- Déficit de proteína C
- Déficit de antitrombina

Nota: FVL y PT20210 pueden realizarse durante el embarazo. No se recomienda el dosaje de los inhibidores naturales durante el embarazo o puerperio, ya que los niveles de éstos pueden modificarse (principalmente PS)

Nota: NO está indicado el estudio del polimorfismo del PAI (frecuencia en la población: 50% para el 4G/5G y 25% para el 4G/4G) ni el de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) variante termolábil (frecuencia en la población: 40% para el heterocigota y 10% para el homocigota), ya que ninguno de los dos ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para trombosis venosa

2° Adquiridas

- SAF (con la presencia de anticoagulante lúpico (AL) anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM (Ac-ACL) y anticuerpos anti beta2 glicoproteína-1 IgG e IgM (Ac-Anti-β2GPI) de acuerdo a criterios de ISTH

Nota: no se recomienda estudiar la hiperhomocistinemia ni la respuesta fibrinolítica inadecuada en embarazo, ya que la bibliografía actual no las incluye entre las pruebas asociadas a patología obstétrica.

Criterios diagnósticos de SAFL (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; anomalías en el estudio Doppler sugestivas de hipoxia fetal (notch o alteraciones de la presión en la arteria umbilical); oligo amnios; RCIU (percentil menor a 10% a cualquier edad de gestación).

Bioquímicos:

- a. 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 y 5 años como máximo, una de otra.
- b. Anti-β2GPI 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 y 5 años como máximo una de otra.
- c. AL diagnosticado de acuerdo con las Guías de la ISTH en 2 oportunidades, separadas como mínimo de 12 semanas y 5 años como máximo una de la otra.

Nota1: el síndrome antifosfolípídico es la trombofilia por excelencia asociada a complicaciones gestacionales. Es importante evaluar el perfil completo de los anticuerpos antifosfolípídicos (aPL) porque se ha

comprobado que el perfil de triple positividad (LA-aCL-a β 2GPI) es de mayor relevancia clínica (tanto en recurrencia de eventos como en eventos clínicos primarios) comparado con los perfiles de doble o simple positividad. Estudios recientes demuestran que la posibilidad de negativización de los aPL es mucho mayor en pacientes con simple positividad (sólo AL, aCL o a β 2GPI).

Nota 2: el estudio de AL debería realizarse preferentemente por fuera del periodo de embarazo por la posibilidad de falsos negativos durante gestación. Las determinaciones inmunológicas (aCL, a β 2GPI) pueden evaluarse en cualquier momento, dentro o fuera del embarazo. Los estudios de aPL deben SIEMPRE confirmarse en el tiempo (más allá de 12 semanas) porque existen aPL transitorios que no tienen relevancia clínica.

Un reciente trabajo europeo ha sido publicado proponiendo una clasificación diagnóstica que amplía otros aspectos clínicos del síndrome (ver bibliografía adjunta)

Complicaciones clínicas en la paciente gestante:

• **Pérdida de embarazo**

- temprana (antes de la semana 10)
- tardía (>10 semanas)

La definición de aborto recurrente varía de acuerdo con las diferentes sociedades: Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR) tres pérdidas de embarazo intrauterino clínicos: saco gestacional con o sin embrión visibles, con ecografía 5-6 semanas. La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASMR) y Sociedad Europea de Reproducción Humana (ESHRE) lo definen como dos o más abortos. No se incluyen en la definición embarazo molar, ectópico o anembrionado.

El 15% de las mujeres presentan abortos esporádicos y el 5% abortos recurrentes, definido como 2 o más abortos. A la hora de evaluar pacientes con abortos recurrentes es importante considerar que hay distintos factores involucrados (genéticos, endócrinos, inmunológicos, anatómicos, infecciosos). Los abortos tempranos corresponden a cromosomopatías en un 70-80% de los casos. Un alto porcentaje (> 50%) son de causa desconocida.

• **Enfermedad isquémica placentaria:** complicaciones debidas a insuficiencia placentaria: retraso del crecimiento intrauterino < percentilo 3, preeclampsia/eclampsia severa temprana < semana 34, desprendimiento de placenta normo inserta.

• **Trombosis arterial o venosa materna**

El embarazo per se es una 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). Todo esto sumado a los cambios mecánicos en relación con el flujo venoso contribuyen también a la predisposición a TEV en el embarazo.

Recomendaciones de estudio de trombofilia en complicaciones gestacionales

1. Recomendamos NO solicitar mutación del PAI-1, mutación MTHFR, homocistinemia, factores de la coagulación o alteración del mecanismo fibrinolítico en mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes tempranas o tardías (2A)
- 2- En pacientes con abortos recurrentes tempranos o complicaciones vasculares de la placenta se recomienda solo el estudio del SAFL.
- 3- No se recomienda el estudio de trombofilias hereditarias (TH) en pérdidas de embarazos recurrentes o complicaciones vasculares de la placenta en base a resultados del estudio ALIFE2 publicados en julio de 2023.

- 4- La búsqueda de trombofilia hereditaria no debe ser rutinaria en mujeres que se someterán a tratamiento de fertilización asistida. El mayor riesgo trombótico lo presentan aquellas pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica severo. En este grupo de mujeres no hay mayor prevalencia de trombofilia hereditaria. La asociación entre SAF y fallo a la implantación es controvertida. Evaluar cada caso en forma individual.

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

- 1- SAF obstétrico: HBPM o HNF dosis profiláctica (hasta 4000 U antiXa de HBPM o 5000 U de HNF cada 12 hs.) desde test positivo de embarazo + AAS 75 -100 mg/día durante todo el embarazo y puerperio (6 semanas post parto) (IB). Se ha sugerido utilizar dosis de HBPM intermedias o terapéuticas en pacientes de alto riesgo (enfermedad reumática concomitante, antecedentes de tromboembolismo venoso previo).
- 2- Laboratorio positivo para SAF y SIN criterios clínicos del mismo: AAS 75-100 mg/día durante todo el embarazo.
- 3- Mujeres con SAF refractario a heparina y AAS: el manejo es controvertido. Las opciones de 2ª línea son: hidroxicloroquina y/o corticoides (metilprednisona a dosis bajas). La hidroxicloroquina puede ser la mejor opción, especialmente en pacientes con criterios de LES. Hay reportes con el uso de IgIV y plasmaféresis, y estudios con rituximab, belimumab, estatinas como pravastatina y certolizumab (anti FNT alfa). Se recomienda manejar este grupo de pacientes en conjunto con Reumatología y en forma individualizada.
- 4- Mujeres con un aborto temprano y presencia de FVL o PT20210: la recomendación del panel es no indicar tratamiento, dado la escasa evidencia en la literatura (2A). Sólo se debe considerar el uso de profilaxis de ETV según los marcadores de riesgo.
Mujeres con muerte fetal o complicaciones vasculares de la placenta y presencia de TH se evaluarán de manera individual. No hay evidencias suficientes para asociar a AAS.
- 5- Mujeres con abortos tempranos recurrentes sin evidencia de TH: no se debe administrar tratamiento antitrombótico con HBPM.

Recomendaciones de manejo terapéutico en mujeres con antecedentes de TEV y/o trombofilia

Trombofilia y embarazo. Prevalencia TEV en embarazo

Factor trombofílico	% 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)

- 1- Tromboembolismo venoso previo no provocado o provocado por factor de riesgo hormonal: HBPM/ HNF dosis profiláctica embarazo y puerperio
- 2- Tromboembolismo venoso previo en paciente bajo anticoagulación oral que se embaraza (trombosis + SAF): HBPM dosis terapéuticas
- 3- Paciente con hallazgo de TH (ejemplo tamizaje solicitado por otro profesional)
TH alto riesgo: FVL o PT 20210 homocigota, FVL heterocigota + PT 20210 heterocigota, deficiencia AT: HBPM dosis profilácticas desde test positivo de embarazo, durante todo el embarazo y puerperio.
TH bajo riesgo: FVL heterocigota, PT 20210 heterocigota, deficiencia PC o PS. Evaluar individualmente factores de riesgo para trombosis (historia familiar de tromboembolismo venosa, edad > 35 años, obesidad, reposo durante el embarazo). De acuerdo con esos criterios considerar el uso de HBPM dosis profiláctica para PREVENCIÓN de tromboembolismo venoso en el embarazo (a comenzar desde el test positivo de embarazo, 28 semanas o sólo puerperio, acorde a los factores de riesgo según las guías de RCOG).

Recomendaciones de dosis de heparinas:

- Dosis de profilaxis HNF: 5000 UI cada 12 hs. SC o heparina cálcica 7500 UI cada 12 hs. (menor inóculo con menos efectos adversos locales) HBPM: 40 mg/día (enoxaparina) Se recomienda HBPM para la pre-

- vención y tratamiento del tromboembolismo venoso en el embarazo sobre HNF (Grado 1B). ACCP 2012
- Dosis intermedia de HBPM: enoxaparina 40 mg cada 12 hs. o 1 mg/kg/día dosis total.
 - Dosis terapéutica de HBPM: enoxaparina 1 mg/kg c/ 12 hs., o enoxaparina 1.5 mg/kg c/24 hs.
- La dosis intermedia o terapéutica sólo se recomienda en el tratamiento de ETV o en algunos casos individualizados por ejemplo SAFL refractario.

Recordar la posibilidad de osteoporosis y fracturas con uso prolongado, especialmente con HNF. No se recomienda monitoreo con antiXa durante el embarazo en las pacientes con dosis profilácticas excepto en situaciones especiales (sangrado, cambios de la función renal, sobre peso, evidencia de RCIU). La profilaxis se inicia desde test positivo de embarazo hasta al menos la semana 36. Se sugiere mantener HBPM hasta el momento del parto en SAFL. El uso de HBPM NO es indicación de cesárea. El manejo peri-parto deberá consensuarse con el equipo tratante (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 IA, 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.
- ACOG Practice Bulletin. Inherited Thrombophilia in Pregnancy. No 197. *Obstetrics & Gynecology* 2018;132: e18-e34.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S. y col. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians (ACCP) *Chest.* 2012; 141 (2 Suppl): e691S-e736S.
- Bates S, Rajasekhar A, Middeldorp S. et als. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Advances.* 2018; 2:3318-3359.
- <http://www.grupocaht.com/pdf/TROMBOFILIA-HEREDITARIA-Elegir.pdf>
- http://www.grupocaht.com/pdf/CONTROVERSIAS_Y_CERTEZAS SOBRE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO -Elegir.pdf
- Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 2016; 127(13):1650-1655.
- Medha Barbhaiya, Stephane Zuily, Ray Naden et als. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Aug 28. On print
- Prof Siobhan Quenby MD, Katie Booth MSc, Louise Hiller PhD et als. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* Volume 402, Issue 10395, 1-7 July 2023, Pages 54-61

Manejo de antiagregantes plaquetarios en la práctica diaria



Coordinadores:

Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Giumelli, Carla
cgiumelli@hotmail.com

Autores:

Fassi, Daniel
Giumelli, Carla
Golglid, Silvina
Privitera, Verónica
Pujol, Marcelo
Xavier, Luis

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	
Mecanismo de acción, vida media y tiempo de suspensión de antiplaquetarios	
Indicaciones actuales de los antiplaquetarios (AP).....	
Lugar del laboratorio: pruebas de función plaquetaria	
Medidas generales de prevención y manejo de sangrado frente a procedimientos invasivos	
Manejo de procedimientos electivos.....	
Manejo perioperatorio en cirugía no cardíaca (CNC).....	
Manejo de situaciones especiales: sangrados cerebral y gastrointestinal	
Cirugías oftalmológicas, procedimientos menores y endoscópicos, odontológicos, anestesia regional, Coagulopatías hereditarias	
Trombocitopenia y tratamiento con antiplaquetarios	
Bibliografía	

Abreviaturas

AAS:	ácido acetilsalicílico
ACV:	accidente cerebro vascular
AINES:	antiinflamatorios no esteroides
AP:	antiagregantes plaquetarios
AVK:	antagonistas de vitamina K
COX1:	ciclooxigenasa 1
DAPT:	doble terapia antiagregante
DOACs:	anticoagulantes orales directos
DES:	stent liberador de droga
BMS:	stent metálico
EAP:	enfermedad arterial periférica
EV:	endovenoso
GpIIbIIIa:	glucoproteína IIbIIIa
HIC:	hemorragia intracerebral
IBPs:	inhibidores de la bomba de protones
ICP:	intervenciones coronarias percutáneas
SAPT:	simple terapia antiagregante
SCA:	síndrome coronario agudo
SCC:	síndrome coronario crónico
SGI:	sangrado gastrointestinal
SMD:	síndrome mielodisplásico
TPI:	trombocitopenia inmune
VCC:	videocolonoscopia
VEDA:	videoendoscopia alta

Introducción

Los antiplaquetarios (AP) son las drogas utilizadas para la prevención primaria y secundaria en enfermedad isquémica arterial dentro de las que se incluyen: síndromes coronarios agudos y crónicos (SCA), accidentes cerebrovasculares (ACV) y la enfermedad arterial periférica (EAP).

Las diversas sociedades adoptaron el uso de la terapia antiagregante como la piedra fundamental para pacientes con SCA que requieren intervenciones coronarias percutáneas (ICP) para prevenir los eventos trombóticos tanto locales como sistémicos.

La racionalidad del uso de AP es la inhibición de la interacción de las plaquetas, sistema de coagulación y la inflamación que son las bases y por ende las complicaciones producidas por ruptura o erosión de la placa aterosclerótica.

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

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

Clase de droga	Mecanismo de acción	Vía de administración	Vida media	Pico de acción	Duración de la acción	Tiempo de interrupción recomendado para procedimientos invasivos
Inhibidor de COX-1 Aspirina	Acetilación de la COX-1 irreversible	Oral	15-20 min	20 minutos (DC)	7 días	3-7 días
Tienopiridina Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor Cangrelor	Inhibidor de P2Y12 Irreversible Irreversible Reversible Reversible	Oral EV	8 hs 7 hs (2-15) 12 hs 3-6min	2-4 hs (DC) 30 min (DC) 30 min (DC) 30 min	7 días 7 días 5 días	5 días 5-7 días 3-5 días 30-60 min
Antagonista del PAR1 Vorapaxar	Reversible	Oral			21 días	4-8 semanas
Inhibidores de GP IIb/IIIa Abciximab Tirofiban Eptifibatid	Reversible Reversible	EV	12 hs 2 hs 2 hs	10 min 15 min 10-30 min	24-48 hs 8-12 hs 8-12 hs	12 hs 4-6 hs 6-8hs
Inhibidores de fosfodiesterasas Dipiridamol Cilostazol	Incrementa AMPc reversible	Oral	10 hs 10 hs	2-3 hs 2-4 hs	24 hs 48 hs	24 hs 48 hs
Antagonista del receptor prostaciclina Iloprost	Análogo de prostaciclina	EV	30 min	20-30 min		2 hs

Indicaciones actuales de los AP**Tabla 2.**

	Tratamiento de mantenimiento	Duración
Profilaxis primaria*		
Enfermedad coronaria	Aspirina 75-100 mg	
Síndromes mieloproliferativos crónicos Phi negativos (P. vera, T. esencial)	Aspirina 100 mg	
Estenosis carotídeas asintomáticas	Aspirina 100 mg	
Prevención secundaria		
Intervenciones coronarias percutáneas		
Stent primera generación	Aspirina 100 mg + Prasugrel 10 mg, ticagrelor 90 mg o clopidogrel 75 mg	12 meses
Stent de segunda y tercera generación	Aspirina 100 mg + prasugrel 10 mg, ticagrelor 90 mg o clopidogrel 75 mg	3-6 meses
Accidente cerebro-vascular isquémico (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) pequeños vasos (lacunares)	Aspirina 81-325 mg o clopidogrel 75 mg Aspirina 50-75 mg + dipiridamol 200 mg cada 12 hs (acción prolongada) Aspirina + clopidogrel Ticagrelor 180mg carga /90 mg c/12 hs monoterapia Aspirina + dipiridamol	Los primeros 21 días post evento en los de alto riesgo
No cardioembólico agudo	Cilostazol 100 mg cada 12 hs Evaluar rotar a clopidogrel	
Otras opciones: Fallo a aspirina		
Arteriopatía periférica	Aspirina 100 mg o clopidogrel 75 mg	
Claudicación intermitente	+ cilostazol 100 mg cada 12 hs	
Estenosis carotídea con o sin endarterectomía	Aspirina 100 mg	
Prótesis valvulares		
Biológicas:		
Aórtica	Aspirina 75-100 mg	3 meses
Mitral y tricúspide	Anticoagulación No antiagregación	3 meses
Mecánicas con f. riesgo cardiovascular	Agregar aspirina 100 mg o dipiridamol 100 mg cada 8 hs	
TAVI	Aspirina 75-100 mg monoterapia (Clase 1) Doble terapia (aspirina100+clopidogrel 75mg (Clase 2b)#	
Fibrilación auricular y contraindicación para anticoagular	No se contempla aspirina como opción terapéutica Aspirina 75-100 mg + clopidogrel 75 mg	Evaluar cierre de orejuela
Enfermedad tromboembólica no provocada sin tratamiento anticoagulante	Aspirina 100 mg	2-4 años

* Se desaconseja el uso rutinario de AAS para prevención primaria de enfermedad cardiovascular por falta de beneficio neto demostrado en varios estudios y metaanálisis. Su uso podría quedar restringido a pacientes entre 40 y 70 años con fuertes factores de riesgo cardiovascular asociados y bajo riesgo de sangrado. Utilizar la estratificación de riesgo para enfermedad vascular (*ASCVD risk score*): si el riesgo es mayor a 10% de incidencia de ACV a 10 años se puede indicar AAS 75 a 100 mg/d si el riesgo de sangrado es bajo. Si el índice de riesgo es menor a 5%/10 años, no dar AAS. En situaciones intermedias evaluar de manera individual.

(DAPT): AAS + clopidogrel 75 mg: el *POPular Trial* y el *ARTE Clinical Trial* demostraron mayor riesgo de sangrado sin beneficio neto en cuanto a eventos isquémicos. Las guías norteamericanas dejan su indica-

ción limitada a los primeros 3 a 6 meses si hay bajo riesgo de sangrado con una clase de recomendación 2b (puede ser considerado con moderada calidad de evidencia).

Lugar del laboratorio: pruebas de función plaquetaria

Las pruebas de laboratorio (*bedside* o agregometría por luminiscencia) para cuantificar la reactividad plaquetaria bajo tratamiento antiagregante, ya sea con esquema doble o triple, en los síndromes coronarios agudos que son sometidos a ICP son un factor de riesgo de eventos vasculares (accidentes cerebro vasculares o eventos cardio-vasculares). Sin embargo, no se recomiendan rutinariamente para seguimiento, ajuste de terapéutica o perioperatorio para monitorear efecto residual.

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

Manejo de procedimientos electivos

Prevención secundaria de síndromes coronarios con ICP:

Evento agudo: en los síndromes coronarios agudos (SCA) que son sometidos a ICP debe siempre considerar el balance entre riesgo isquémico/sangrado. De los factores de riesgo propuestos para riesgo de sangrado alto, la edad, el uso de anticoagulantes orales y el fallo renal son los hallados más frecuentemente observados.

Definición alto riesgo de sangrado: a lo largo del tiempo, se han utilizado distintas estratificaciones de riesgo. La definición de *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) con un puntaje de 3 a 5 conlleva un riesgo anual de sangrado $\geq 4\%$ o hemorragia cerebral $\geq 1\%$. Esta ha demostrado su utilidad en el campo de la ICP.

El *Academic Research Consortium* (ARC) propone 1 criterio mayor o 2 criterios menores para definir los pacientes de alto riesgo de sangrado al momento de ICP (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios mayores y menores de alto riesgo de sangrado al momento de ICP

Criterio mayor	Criterio menor
	≥ 75 años
Uso de anticoagulantes a largo plazo	
Fallo renal severo depuración de creatinina ≤ 30 mL/min	Fallo renal moderado depuración de creatinina 30 – 50 mL/min
Hemoglobina < 11 g/dL	Hemoglobina 11-12,9 g/dL para hombres y 11-11,9 g/dL para mujeres
Sangrado que requirió hospitalización o transfusión en los últimos 6 meses o en cualquier momento si es recurrente	Sangrado que requirió hospitalización o transfusión en los últimos 12 meses
Trombocitopenia $< 100 \times 10^9/L$	
Diátesis hemorrágica crónica	
Cirrosis hepática con hipertensión portal	
	Uso crónico de drogas antiinflamatorias no esteroides (DAINES) o esteroides
Cáncer activo (excluyendo baso y espinocelular) en los últimos 12 meses	
Hemorragia cerebral espontánea previa	
Hemorragia cerebral traumática dentro 12 meses previos.	
Presencia de malformación arterio-venosa	
Accidente cerebro-vascular isquémico moderado a severo dentro de los 6 meses previos. (Escala NIHSS ≥ 5)	Antecedente de accidente cerebro-vascular que no cumpla el criterio mayor
Hemorragia cerebral traumática dentro 12 meses previos	
Cirugía que no se pueda diferir bajo doble antiagregación	
Cirugía mayor o trauma en los últimos 30 días	

Una vez definido el alto riesgo de sangrado existen distintas estrategias para minimizar el mismo.

Estrategias propuestas para pacientes de alto riesgo de sangrado que van a ser sometidos a angioplastia y no requieren anticoagulación:

- Acortar el tiempo de DAPT: para los SCA con infarto con ST, inicio con doble terapia antiagregante y luego suspender la aspirina a los 3-6 meses (clase IIa)

Tabla 4. Factores que determinan el tiempo de doble antiagregación en pacientes con alto riesgo de sangrado

Factores de riesgo	Riesgo de trombosis	Duración		Riesgo de sangrado			
				Bajo		alto	
SCA IAM con ST IAM sin ST	Alto	12 meses 12 meses	IA IA	> 12 meses >12 meses	I Ib IIa	3-6 meses Desescalar 1 -3 meses	IIa IIb IIa
Crónico (SCC)		6 meses	IA	extender	IIa	1-3 meses	IIb
Tipo de stent BMS 1 generación DES 2ª generación 3ª generación	Alto Bajo Bajo	12 meses 6 meses 6 meses 3 meses				3-6 meses 3 meses 1-3 meses	

- Desescalar el prasugrel o ticagrelor a clopidogrel a los 3-6 meses: en los pacientes con SCA con infarto sin ST luego de 1 mes de DAPT, continuar con clopidogrel; o 3 meses de DAPT y luego aspirina.
Se postulan dos estrategias para desescalar los inhibidores de P2Y12:

→ De forma guiada: utilizando los tests de funcionalidad plaquetaria o los tests genéticos para determinar los alelos de citocromos. Las guías internacionales y este panel no recomiendan la modalidad de desescalar en forma guiada.

→ De forma no guiada (recomendada) los trabajos desescalaron de inhibidores de P2Y12 potentes a clopidogrel al mes del evento agudo.

La tabla 5 muestra las estrategias para desescalar los antiagregantes de acuerdo a SCA o SCC y requerimiento de dosis de carga.

Tabla 5. Estrategia de cambio de los inhibidores de P2Y12. Dosis de carga de clopidogrel (DCC) 600 mg, Dosis de mantenimiento clopidogrel (DMC 75 mg/d)

SCA	SCC
Prasugrel a clopidogrel (DCC)	Prasugrel a clopidogrel (DMC)
Ticagrelor a clopidogrel (DCC)	Ticagrelor a clopidogrel (DMC)

- Retiro de la aspirina manteniendo la monoterapia con P2Y12: el ticagrelor fue utilizado en el GLOBAL-LEADERS luego de 1 mes de doble terapia, el TWILIGHT y TICO luego de 3 meses de doble terapia, estos dos últimos disminuyeron el punto final combinado de sangrado.
- Reducción de dosis: mantener aspirina y reducir la dosis de mantenimiento de prasugrel a 5 mg/día en lugar de 10 mg/día o ticagrelor a 60 mg 2 veces/día en lugar de 90 mg 2 veces/día. Esta estrategia tiene menor evidencia en el primer año ICP.

Opciones de triple terapia para minimizar sangrado:

De los pacientes que requieren ICP y requieren anticoagulación a largo plazo, el tratamiento denominado triple terapia (DAPT asociada a anticoagulación oral) demostró un riesgo de sangrado elevado. Esto llevó a la suspensión de la aspirina en forma precoz y a la continuación de la monoterapia antiagregante con inhibidores de P2Y12, de éstos el clopidogrel es el que tiene más evidencia a la fecha.

Existen diversas estrategias para minimizar el sangrado:

Uso de doble terapia sobre triple terapia, demostrada en el estudio WOEST (clopidogrel y antivitaminas K)

- El retiro de la AAS en forma precoz (entre 1 semana y 1 mes del alta) sigue siendo un punto controversial. En general se recomienda al mes.
- Disminución del tiempo de uso de triple terapia a 6 semanas vs 6 meses, estudio ISAR-TRIPLE.

- Uso del triple esquema el primer mes, continuar con 1 solo antiagregante hasta los 6 meses, y luego evaluar la posibilidad de solo anticoagulación.
- Ajuste del RIN al límite inferior terapéutico (ej en fibrilación auricular mantener RIN 2.0-2.5).
- Uso de anticoagulantes orales directos (DOACs) sobre antivitaminas K.
- Uso preventivo de inhibidores de la bomba de protones.

Manejo de procedimientos electivos luego de ICP

- La suspensión del tratamiento DAPT dentro del primer mes de ICP con stent debe evitarse ya que tiene un impacto en la mortalidad. En estos pacientes se podrá evaluar el uso de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (bajo nivel de evidencia).
- En pacientes que reciben aspirina e inhibidores de P2Y12 luego del mes que serán sometidos a cirugía electiva de bajo riesgo de sangrado o procedimientos se sugiere mantener aspirina y suspender inhibidor previo a la cirugía. (bajo nivel de evidencia)

Tabla 6. Clasificación de riesgo para sangrado relacionado con cirugía/procedimiento.

Mínimo	Procedimientos dermatológicos menores ¹ Cirugía de cataratas Procedimientos dentales menores ² Implante de marcapasos o desfibriladores Angiografía coronaria (abordaje radial) Estudio electrofisiológico o ablación con catéter Ecocardiograma transesofágico con o sin cardioversión eléctrica Endoscopias gastrointestinal y colonoscopia sin biopsia
Bajo/Moderado	Biopsias cutáneas/ganglionares/médula ósea Artroscopia Cirugía ortopédica menor (pie/mano) Angiografía coronaria (abordaje femoral) Endoscopia gastrointestinal y colonoscopia con biopsia simple Histerectomía - Cirugía de mama Colectomía laparoscópica Reparación de hernia abdominal Cirugía de hemorroides Broncoscopia - biopsia Procedimientos dentales complejos (extracción ≥4 piezas dentales) Cirugía oftálmica (no relacionadas con cataratas)
Alto	Cirugía mayor con lesiones extensas en los tejidos Cirugía oncológica ³ Cirugía ortopédica mayor ⁴ Cirugía plástica reconstructiva Cirugía torácica mayor ⁵ Cirugía urológica o gastrointestinal (especialmente anastomosis) Resección transuretral de próstata, resección de vejiga o ablación de tumores Nefrectomía, biopsia renal Resección de pólipos en el colon Resección intestinal Gastrostomía percutánea endoscópica, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica Cirugía en órganos altamente vasculares (riñones, hígado, bazo) Cirugía intracraneal o espinal Anestesia neuraxial (espinal o epidural) Inyecciones epidurales

¹ Extirpación de cáncer de piel basal y escamoso, queratosis actínica y nevus. Drenajes de abscesos.

² Extracciones dentales 1-3 piezas, cirugía periodontal, colocación de implantes, endodoncia, procedimientos raspado/limpieza subgingival.

³ Especialmente resección de tumores sólidos (pulmón, esófago, estómago, colon, hepatobiliar, pancreático).

co).

⁴ Artroplastia total de cadera, rodilla y hombro.

⁵ Cirugía cardíaca, pulmón / pleura, esófago o mediastino.

Manejo perioperatorio en cirugía no cardíaca (CNC)

SAPT

En pacientes con indicación de AAS como prevención primaria se debe suspender entre 5 a 7 días antes de la cirugía. En paciente con riesgo bajo a moderado de enfermedad cardiovascular y/o en pacientes con riesgo alto de sangrado, considerar no reiniciarla.

En paciente con indicación de AAS por ICP que se someten a cirugía de bajo riesgo de sangrado, continuar con AAS en dosis bajas. Para pacientes que se someten a cirugías de alto riesgo de sangrado se debe suspender AAS 7 días antes.

En pacientes con indicación de inhibidores P2Y12 monoterapia como estrategia de desescalación posterior a IPC/ IAM o por ACV reciente, evaluar individualmente según riesgo isquémico y hemorrágico.

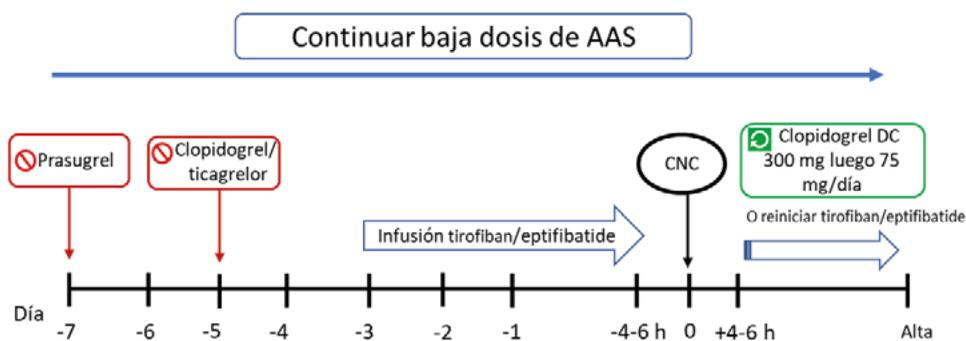
Los pacientes que serán sometidos a procedimiento de riesgo de sangrado mínimo y bajo pueden continuar AAS sin interrupción. Hay menor evidencia de continuar con inhibidores de P2Y12 monoterapia (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) en procedimientos menores, por lo que parece razonable suspenderlos por un período corto (3-4 días) antes del procedimiento.

DAPT

Las cirugías electivas en pacientes con DAPT por ICP deben postergarse idealmente 6 meses luego de IPC electiva y 12 meses luego de SCA. (recomendación I A) En caso de no poder retrasar la cirugía se sugiere de 1 a 3 meses de DAPT luego de ICP. Pacientes con alto riesgo considerar la cirugía luego de 3 meses de DAPT. Cuando la cirugía es urgente y debe realizarse bajo los efectos de DAPT, se sugiere desescalar de un inhibidor P2Y12 potente como ticagrelor o prasugrel a clopidogrel o suspender aspirina.

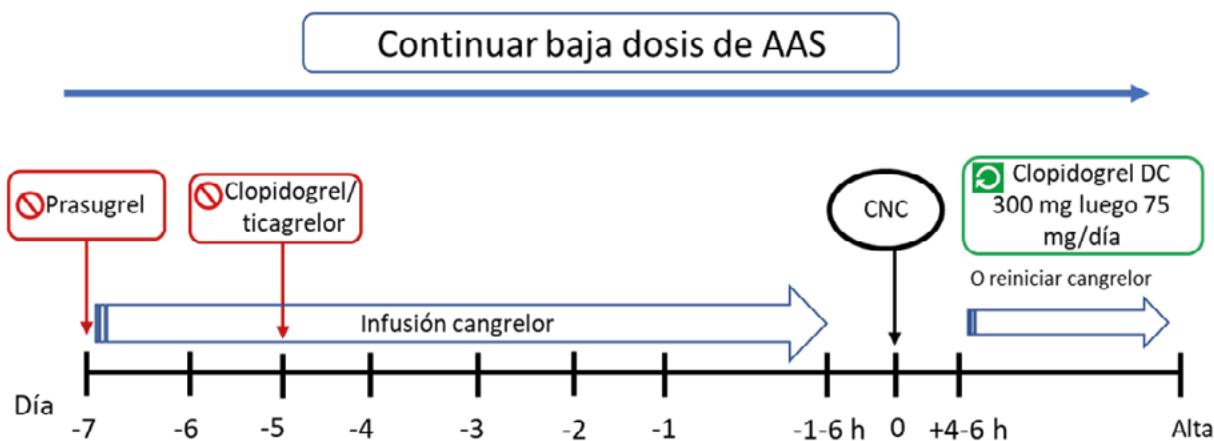
Se debe suspender clopidogrel 5 días o ticagrelor 3-5 días y prasugrel 5-7 días previo a la cirugía; no suspender aspirina en lo posible. Reiniciar P2Y12 tan pronto como sea seguro del stent, infarto de miocardio recurrente o ICP reciente y la cirugía no puede diferirse. Ver figura 1

Figura 1. Terapia puente con antiagregantes endovenosos. Traducido y adaptado de ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826-3924.



Tirofiban: 0,1 µg/kg/min; si la depuración de creatinina es < 50 ml/min, ajustar a 0,05 µg/kg/min.

Eptifibatide: 2,0 µg/kg/min; si la depuración de creatinina es < 50 ml/min, ajustar a 1,0 µg/kg/min



Cangrelor: 0,75 mg/kg/min.

Manejo de situaciones especiales

A. Sangrado cerebral

El tratamiento antiagregante con aspirina o monoterapia conlleva un pequeño aumento absoluto del riesgo de hemorragia intracerebral (HIC) primaria, aunque algunos estudios no han encontrado un aumento del riesgo. Una revisión posterior estimó que el riesgo absoluto de HIC atribuido al uso de aspirina para la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía coronaria es de 0,2 eventos por 1000 año/-paciente.

El tratamiento antiagregante (AAS y clopidogrel) utilizados en pacientes con factores de riesgo cardiovascular como prevención primaria y secundaria demostró una reducción del 15 al 34% en la mortalidad, pero predisponen al sangrado cerebral (HIC) espontáneo o postraumático. Siguiendo a una HIC, el uso de antiplaquetarios aumenta el riesgo de muerte un 27%. Un trabajo reciente aleatorizado, fase 3, multicéntrico (PATCH) en pacientes con hemorragia supratentorial, bajo tratamiento antiplaquetario, 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 42 % (edema, herniación) y trombosis, sin diferencia en la supervivencia.

Algunos autores recomiendan considerar indicar transfusión de plaquetas sólo en pacientes que tengan indicación neuroquirúrgica. La conducta en los pacientes bajo tratamiento con AP que experimentan HIC, se basa principalmente en la suspensión de la droga antiplaquetaria realizada tras la evaluación caso por caso del riesgo/beneficio (2B).

HIC

- Suspender antiagregación 7-14 días si el riesgo trombótico es bajo.
- Evitar transfusión de plaquetas (eventualmente en sangrado grave/con riesgo de vida a criterio del equipo tratante).
- Transfundir plaquetas en pacientes que requieran neurocirugía de urgencia para evitar la hemorragia postoperatoria.

Reanudación de la terapia antiplaquetaria: la reanudación temprana del tratamiento antiagregante después de una HIC aguda, conlleva un riesgo de re-sangrado del 25% y de expansión del hematoma. El momento para reanudar no está claro y debe decidirse en forma multidisciplinaria.

Un trabajo aleatorizado, fase 2 (RESTART) demostró que el reinicio de los antiagregantes post HIC tuvieron 35% menos de eventos isquémicos y sin aumento de recurrencia de HIC.

Predictores de recurrencia de HIC:

Angiopatia amiloide (microsangrado)

Localización lobar

Edad > a 75 años

Hipertensión arterial

ACV previo

Disfunción renal

- Se sugiere reanudar tempranamente en aquellos pacientes con riesgo elevado de eventos tromboticos cardiacos y cerebrales, siempre que la presión arterial esté bien controlada y que las neuroimágenes muestren estabilidad del sangrado y no evidencien microsangrados y la función renal sea normal (IIB).
- En ancianos, la evidencia de microsangrado en corteza cerebral se correlaciona con angiopatía amiloide, y el uso de antiplaquetarios en presencia de microsangrados se acompañó de un aumento del riesgo relativo de sangrado cerebral y re-sangrado. Esto no ocurre en la HIC profunda donde el re-sangrado es menos frecuente. 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.
- HIC profunda: reiniciar con dosis de 100 mg o mayores (IIB)

Sangrado gastrointestinal (SGI)Antiplaquetarios y sangrado gastrointestinal

Los agentes antiplaquetarios (AP) se asocian a un 5% por año de sangrado gastrointestinal (SGI) similar a los anticoagulantes. El riesgo es mayor cuando se utiliza doble terapia antiplaquetaria (DAPT) o monoterapia asociada a anticoagulantes.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) parecen ser altamente efectivos para reducir este riesgo, pero a menudo son infrutilizados. Hay datos que respaldan reducciones en hospitalizaciones por SGI superior en pacientes que toman anticoagulantes y aspirina, inhibidores de P2Y12 y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Sobre el uso de IBPs a largo plazo y el riesgo de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, infección por *Clostridium difficile* y riesgo de fractura y cáncer.

Antiplaquetarios y SGI superior**AAS**

- Por mecanismos locales (absorción a través del pH neutro de la mucosa gástrica donde se ioniza y queda atrapada temporalmente en las células de dicha mucosa) y sistémicos (a través de la disminución de la síntesis de prostaglandina E2 y prostaciclina que aumentan el flujo sanguíneo local y la síntesis y secreción de moco gástrico y bicarbonato), favorece la formación de úlceras gástricas o duodenales.

Estos efectos locales y sistémicos, especialmente en combinación con otros factores como el uso de corticosteroides, múltiples AINEs y la edad, aumentan la secreción de ácido gástrico dando como resultado una barrera mucosa debilitada y una propensión a la formación de úlceras. Una vez que se ha desarrollado una úlcera, los efectos antiplaquetarios de la aspirina aumentan el riesgo de sangrado de la lesión. Se están realizando esfuerzos para desarrollar una aspirina más segura, un complejo de lípidos y aspirina, que podría reducir la ulceración GI endoscópica en comparación con la aspirina de liberación inmediata y tiene una mejor biodisponibilidad y efectos antiplaquetarios más consistentes que la aspirina con cubierta entérica.

Clopidogrel

- No tiene efecto lesivo local sobre la mucosa gástrica, y esto ha sido confirmado endoscópicamente.
- Los efectos antiplaquetarios del clopidogrel pueden predisponer a los pacientes con úlceras gástricas al sangrado
- Con estos conceptos y tomando como base sólo el mecanismo de acción, el clopidogrel podría ser el fármaco preferido en un paciente que ha experimentado SGI (especialmente superior) ya que la aspirina no sólo aumenta el sangrado cuando ocurre, sino que también es ulcerogénica.

Prasugrel y ticagrelor

Tienen una mayor incidencia de hemorragia mayor comparado con clopidogrel, lo que impulsa su uso como monoterapia sin AAS

Cilostazol: tiene menor incidencia de SGI vs AAS. Considerado en caso de alergia o contraindicación a la misma si el sangrado ocurrió bajo clopidogrel como monoterapia.

Antiplaquetarios y SGI bajo

Los SGI bajo por AP parecen depender sobre todo del efecto antiplaquetario, aunque existen datos de que los efectos nocivos de DAPT en el intestino delgado (ID) han aumentado por prescripción concomitante de IBPs. Éstos no han mostrado ningún beneficio en la prevención de daños relacionados con la aspirina en el tracto gastrointestinal inferior.

IBPs, antiplaquetarios y lesiones gastrointestinales

• AAS e IBPs alteran la microbiota del intestino delgado y la integridad de la barrera gastrointestinal, que contribuiría a la lesión de la mucosa del intestino delgado (ID)

DAPT produce lesión intestinal con translocación de bacterias intestinales en el torrente sanguíneo, aumentando la incidencia de eventos adversos después de una intervención coronaria percutánea en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Escenarios clínicos

1. Prevención de SGI
2. Manejo del SGI agudo
3. Manejo de los AP post sangrado

1- Prevención del SGI

El SGI posterior a una ICP es una situación clínica frecuente y está asociada con una alta morbilidad y mortalidad.

El riesgo de SGI con AP aumenta si:

- Edad avanzada del paciente
- Antecedente de SGI o lesiones potencialmente sangrantes preexistentes (aumenta el riesgo de SGI luego del alta hospitalaria)
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Anemia
- Uso de DAPT vs SAPT
- Uso concomitante de anticoagulantes, AINEs y/o corticoides
- Un meta-análisis mostró que la AAS con cubierta entérica o de liberación prolongada, no reduce el SGI inducido por la droga

DAPT vs SAPT

Un reciente ensayo clínico aleatorizado OPT-PEACE (*Optimal Antiplatelet Therapy* para la prevención de lesiones gastrointestinales) mantuvo DAPT durante 6 meses seguido de terapia antiagregante plaquetaria única con aspirina o clopidogrel de 6 a 12 meses. Los resultados de este estudio mostraron menos lesiones de la mucosa gastrointestinal y hemorragia clínica en comparación con DAPT hasta los 12 meses. El SGI se duplica con DAPT vs SAPT con igual incidencia de eventos isquémicos, evaluar entonces acortar DAPT a 6 meses

- Se reducirá el riesgo de SGI si acortamos la DAPT con prasugrel/ticagrelor y rotamos a clopidogrel.
- No está claro si el uso como monoterapia de anti P2Y12 o AAS reducirá la incidencia de injuria GI al terminar la DAPT.
- Usar preventivamente IBPs con resultados positivos en tracto GI alto, pero contradictorios en tracto GI inferior.

Dos índices predictivos son usados para evaluar el riesgo de SGI para esta decisión terapéutica: el DAPT y el PRECISE DAPT score (Figura 2)

Figura 2. Índices DAPT y PRECISE DAPT

DAPT Score	PRECISE-DAPT
Edad	Edad
Tabaquismo	Sangrado previo
Diabetes mellitus	Recuento de glóbulos blancos
Hipertensión arterial	Hemoglobina
Enfermedad vascular periférica	Clearance de creatinina
Angioplastia o infarto previo	
Stent libertador de paclitaxel	
Diámetro de stent < 3mm	
Insuficiencia cardíaca o FEVI <30%	
Angioplastia a puente venoso	

Adaptado de la Rev Chil Cardiol vol.36 no.3 Santiago dic. 2017

Interpretación: un índice ≥ 2 está asociado con una relación riesgo/beneficio a favor de DAPT prolongada, por el contrario, un índice < 2 está asociado con una relación riesgo/beneficio desfavorable

Uso concomitante de anticoagulantes

Las guías de América del Norte y Europa recomiendan pautas para reducir SGI en pacientes con FA o TEV bajo ACO que tienen un SCA y requieren ICP:

- Acortar los tiempos de antiagregación + anticoagulación
- Uso de dosis reducidas de anticoagulantes, preferentemente anticoagulantes orales directos (DOACs) en dosis bajas
- Usar clopidogrel más DOAC en terapia combinada
- Se prefiere terapia doble vs triple
- Mantener AAS + ACO no más de un año, luego sólo ACO
- Usar IBPs durante y luego de la ICP

2- Manejo del SGI agudo

- Desde una visión clínico-hematológica: evaluar la magnitud del sangrado:

- Leve: no requiere atención médica y si la requiere, no necesite internación.
- Moderado: pérdida de Hb de más de 1.28 g/dl de Hb o requiere hospitalización, pero estable hemodinámicamente.
- Grave: pérdida de más 2 g/dl de requiere hospitalización y procedimientos médicos o quirúrgicos, hemodinámicamente estable o inestable.

- Desde una visión gastroenterológica (ESGE: Sociedad Europea de Gastroenterología):

valorar signos de riesgo endoscópico en sangrado no variceal (úlceras pépticas gastroduodenales) para definir modificación o no de la terapia antiplaquetaria

- Riesgo alto: Forrest Ia, Ib, IIa y IIb
- Riesgo bajo: Forrest IIc y III

- Desde una visión cardio-hematológica:

Considerar:

- DAPT vs SAPT
- Tiempo de colocación y tipo de stent
 - Riesgo trombótico por suspender o discontinuar el tratamiento
 - Riesgo hemorrágico por reanudarlo o continuarlo

Recomendaciones basadas en opinión de expertos y revisión de la literatura

Conceptos clave:

- 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 todo cuando se requiere mantener la doble antiagregación).
- El uso de transfusiones de plaquetas en pacientes con SGI que están tomando agentes antiplaquetarios sin trombocitopenia no redujo el re-sangrado y se asoció con una mayor mortalidad.
- Visión gastroenterológica:

Basadas en las guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología (ESGE) y un panel de consenso de expertos de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para SGI alto. Todas las recomendaciones son condicionales y de baja evidencia-

- No suspender la AAS en antecedente de sangrado reciente si no hay sangrado activo en la VEDA.
- Suspender al menos 3 días la AAS en pacientes con sangrado activo por VEDA. En caso de DAPT, continuar sólo con clopidogrel y suspender AAS por 3 días.
- Recomienda el inicio de IBPs en altas dosis endovenosas (EV) y mantener la infusión hasta 72 hs post VEDA. Los IBPs reducen el riesgo de SGI alto con AP: continuar con IBPs orales luego del alta cuando se reanudaron los AP al menos por un mínimo de 2 semanas
- El colegio americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) también recomiendan el uso de IBPs en pacientes bajo DAPT que tienen antecedentes de hemorragia GI (recomendación de clase I), incluidos aquellos pacientes en terapia anticoagulante oral, sexo femenino, edad avanzada, bajo peso corporal, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, anemia y antiinflamatorios no esteroides (recomendación de clase IIa).

Sangrado digestivo bajo

El *American College of Gastroenterology* recomienda:

- Continuar con AAS (fuerte recomendación con moderado nivel de evidencia).
- Bajo DAPT suspender el clopidogrel por un máximo de 7 días y mantener la AAS. Si estaba bajo DAPT dentro de los 90 días post SCA o 30 días post stent: mantener DAPT (fuerte recomendación, bajo nivel de evidencia).
- Considerar en pacientes con DAPT con prasugrel/ticagrelor acortar la duración y cambiar a DAPT con aspirina y clopidogrel.

Visión hematológica:

- Pacientes con tienopiridinas solas: rotar transitoriamente a AAS, si bajo riesgo endoscópico y riesgo trombótico alto.
- Si hay riesgo endoscópico alto y riesgo trombótico bajo suspender tienopiridina, consultar con Cardiología para su reanudación.
- Si hay riesgo trombótico y endoscópico bajos suspender tienopiridina hasta la resolución del cuadro.
- Para pacientes bajo terapia dual y criterios de riesgo endoscópico alto suspender AAS y agregar IBPs. Considerar “*second look*” en caso de re-sangrado Consultar con el cardiólogo para reanudar el tratamiento.
- Pacientes con alto riesgo de re-trombosis por suspensión precoz de la terapia antiplaquetaria dual: considerar hemostasia endoscópica manteniendo el tratamiento antiplaquetario.
- Considerar embolización por Hemodinamia en caso de no resolución endoscópica.
- Si la alergia a AAS fuera la causa de monoterapia con clopidogrel, se podría elegir un antiagregante alternativo (cilostazol) con riesgo trombótico bajo y endoscópico bajo hasta que pueda restablecerse la tienopiridina, y mantener el clopidogrel si el riesgo trombótico es alto. IIB.

Seguridad de antiagregantes plaquetarios y terapia gastroprotectora con IBPs

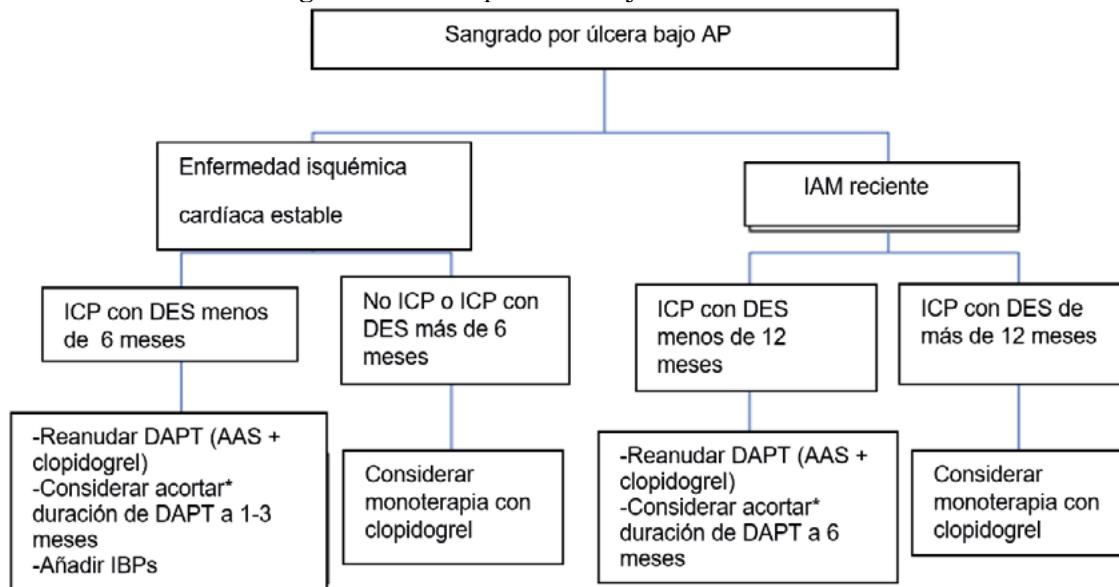
Existen datos contradictorios sobre la importancia de la interacción entre los IBPs y los agentes antiplaquetarios. El citocromo p450 2C19 juega un papel clave en el metabolismo del clopidogrel como los IBPs, y la inhibición competitiva de esta enzima puede disminuir la activación de clopidogrel. La inhibición de la activación de clopidogrel puede ser clínicamente importante, ya que los pacientes con alelos 2C19 menos

activos tienen deterioro de la inhibición plaquetaria con clopidogrel. No está demostrado sin embargo que estos hallazgos del laboratorio tengan impacto en la evolución clínica de los pacientes.

Comparación de terapias antiplaquetarias luego de SGI

Pequeños estudios aleatorizados sugieren un beneficio en la mortalidad al reanudar la aspirina en dosis bajas luego de SGI alto o bajo. Varios estudios han buscado comparar la aspirina con otros antiplaquetarios para el tratamiento primario y para prevención cardíaca y cerebrovascular secundaria en pacientes con hemorragia GI. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han sido pequeños. Chan et al aleatorizaron a 320 pacientes a 75 mg de clopidogrel al día sin IBPs o aspirina 80 mg y esomeprazol 20 mg diarios después de un curso de 8 semanas de tratamiento para enfermedad ulcerosa, H. pylori-negativa, inducida por aspirina. Encontraron que los pacientes asignados a clopidogrel tenían una mayor tasa de sangrado; sin embargo, los resultados del estudio son difíciles de interpretar, dado que a los pacientes en el brazo de clopidogrel no se les administró intencionalmente un IBP después de la aleatorización. Un estudio más pequeño de Ng et al. aleatorizado de 129 pacientes con clopidogrel + IBP o aspirina + IBP no encontró diferencias en el sangrado o el éxito del tratamiento. Por lo tanto, actualmente, sólo hay datos subóptimos informando sobre la comparación entre las estrategias antiplaquetarias después del sangrado GI.

Figura 3. SGI en pacientes bajo tratamiento con AP



* Recommend using risk scores including DAPT and PRECISE-DAPT for patient risk assessment.

DAPT: Dual antiplatelet therapy
AMI: Acute Myocardial infarction
PPI: Proton pump inhibitor
PCI: Percutaneous coronary intervention
DES: Drug eluting stent

Modificado de *Optimal Antiplatelet Strategy after Gastrointestinal Bleeding Cardiology* 2021;146:668–677

*Recomienda el uso de los índices DAPT y PRECISE DAPT para la medición del riesgo de los pacientes (ver figura 1)

Cirugía oftalmológica

Los pacientes sometidos a cirugía oftalmológica son en general añosos y polimedicados 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 oculoplástica.

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 supracoroidea, 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 que incluya por ejemplo glaucoma o iridotomía.

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

Cirugía vitreo-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). Los AP no incrementan el riesgo de hemorragia de estos procedimientos, pero deberá considerarse cada paciente individualmente.

Predictores independientes de sangrado: en el intraoperatorio: retinopatía diabética proliferativa; en el postoperatorio: diabetes.

Cirugía de glaucoma: una alta presión ocular perioperatoria y el uso perioperatorio de drogas antitrombóticas, son predictores de sangrado. 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 aquéllos 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 suspende 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.

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).

Todas las recomendaciones 2A.

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, toracocentesis, artroscopia y paracentesis).

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

Procedimientos de piel (biopsia, resección de nevos o de queratosis actínica, escisión de lesiones cancerosas) y punciones, la aspirina no necesita ser suspendida. Clopidogrel deberá suspenderse (siempre que el

riesgo de (re)trombosis lo permita) 7 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 sobre clopidogrel es poca y prácticamente nula en el caso de prasugrel y ticagrelor. Como regla general, no será necesario suspender aspirina. Los anti P2Y12 deberán suspenderse siempre, excepto que el riesgo de (re)trombosis lo desaconseje. En caso de DAPT, podrá suspenderse uno de los agentes (preferentemente la tienopiridina) siempre que el paciente no sea de alto riesgo de (re)trombosis.

El uso continuado de AAS previo a VEDA/VCC con biopsia resulta seguro. Para el caso de polipectomía colónica o gástrica, aspirina aumenta el riesgo de sangrado: se ha visto más sangrado en casos de disección submucosa gástrica o resección mucosa de lesiones colónicas (en especial, si se trataba de pólipos pediculados y/o >20 mm). Las mucosectomías en el tracto GI alto son especialmente sangrantes. El uso de AAS también se acompañó de más sangrado en el caso de las esfinterotomías endoscópicas. El sangrado asociado a procedimientos endoscópicos GI fue más evidente con el uso de las tienopiridinas (2.4-7.3%); sin embargo, 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 más aspirina.

La tabla 7 resume el riesgo hemorrágico asociado a diferentes procedimientos endoscópicos de gastroenterología. 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, resección mucosa de pólipos colónicos >2 cm o ampulectomía. En estos casos, individualizar la suspensión o no de aspirina sobre la base del riesgo trombótico estimado.

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.

Cuando está 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.

Tabla 7. Estratificación del riesgo de sangrado asociado a procedimientos endoscópicos gastroenterológicos

Riesgo bajo	Riesgo alto
Procedimientos diagnósticos ± biopsia	Polipectomía endoscópica
Stenting biliar o pancreático	Colangiopancreatografía 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 de riesgo de sangrado bajo, clopidogrel y otros antagonistas P2Y12 o la DAPT no necesitan ser suspendidos. En procedimientos de riesgo de sangrado alto y de (re)trombosis bajo (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 riesgo trombótico alto, como stents coronarios, sólo considerar la suspensión del a-P2Y12 si DES >12 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. Cuando el riesgo cardiovascular sea elevado, AAS deberá reiniciarse no más de 7 días post polipectomía. En casos de prevención primaria, el reinicio del AP podrá demorarse 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 aquéllos que recibían DAPT. Se ha publicado la realización de biopsias endobronquiales en pacientes bajo DAPT sin complicaciones de sangrado aplicando técnicas adyuvantes de la hemostasia (irrigación con soluciones heladas, coagulación con argón-plasma).

No suspender AAS previo a biopsia transbronquial (recomendación 2B)

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 8.

La AAS 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. El riesgo de sangrado post exodoncia es de 1.1% con AAS, 3.1% con clopidogrel y 4,2% con ambos (diferencia no significativa).

Diferentes sociedades recomiendan no suspender AAS ni clopidogrel (incluyendo DAPT) previo a un procedimiento de bajo riesgo que incluye exodoncia (2A). 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 DAPT, 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 DAPT, considerar la aplicación preventiva de *packing* (empaquetamiento) y el uso de suturas. 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.

Los antifibrinolíticos podrían ser usados entre las medidas locales de control del sangrado mejorando la hemostasia local.

Tabla 8. 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 furcación)	Cirugía de encías, gingivectomía

Remoción de placa, cálculos y manchas supragingivales	Instrumentación de la superficie radicular	Biopsias
Restauraciones supragingivales	Restauraciones con márgenes subgingivales	
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).

² Se sugiere controlar previo al procedimiento que el RIN no sea excesivo.

Anestesia regional

La incidencia de hematoma espinal/epidural luego de anestesia espinal o peridural es baja, aunque de consecuencias graves. Los casos relacionados con el uso preoperatorio de antiplaquetarios son excepcionales. AAS 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 AAS junto con otros AINEs o heparina: en casos donde se utilice tromboprolifaxis preoperatoria con heparina, se sugiere suspender aspirina por 2-3 días. También, aquellos casos con presencia simultánea de insuficiencia renal podrían representar otra situación con riesgo aumentado 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 abciximab 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 imperativa: transfusión de plaquetas.

No es necesario suspender las bajas dosis de aspirina previo a anestesia regional (recomendación grado 2A)

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 trombóticos 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 comparado 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 en los pacientes con 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 9. 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 (DAPT vs SAPT)
Duración del tratamiento	Preferir tratamientos de menor duración evitando la implantación de dispositivos (stents) que requieran DAPT prolongada.

Evaluar siempre la consulta a un centro especializado para el manejo de estos pacientes (Fundación de la Hemofilia).

Considerar siempre el fenotipo hemorrágico del paciente, características e intensidad del AP.

Cuando se analizan las recomendaciones acerca del uso de AP y del manejo de las complicaciones en portadores de coagulopatías (Tabla 10), las mismas están basadas en opinión de expertos y es notable la falta de estudios controlados.

Tabla 10. 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 DAPT por períodos prolongados. Cuando sea inevitable, limitar la DAPT 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 DAPT 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 reemplazo 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.

Evaluar multidisciplinariamente con Hemodinamia, Cardiología y Hematología la posibilidad de colocar stents de última generación para acortar a un mes la duración del tratamiento DAPT.

Usar acceso radial para hemodinamia.

AAS es bien tolerada con niveles de factor VIII > 5%.

Evitar antiagregantes plaquetarios con niveles de factor VIII <1%

En caso de requerir DAPT mantener niveles de factor VIII > 30% considerando el uso de factores en forma profiláctica. En los fenotipos sangrantes mantener profilaxis.

Trombocitopenia y tratamiento con AP

No está claro aún cuál es el recuento plaquetario mínimo para producir un SCA. Niveles de plaquetas tan bajos como $10 \times 10^9/L$ parecen ser suficientes para mantener la integridad vascular. El riesgo hemorrágico en la trombocitopenia depende no sólo del recuento sino también de la causa de la misma, ya que el riesgo

hemorrágico es diferente en cada caso. El uso de AP es controvertido y basado en recomendaciones de expertos.

Riesgo hemorrágico esperado bajo/moderado

- Pacientes cirróticos: riesgo hemorrágico no relacionado solamente al recuento plaquetario (hiperesplenismo, y niveles aumentados de factor de von Willebrand entre otros motivos)
- Pacientes con TPI tienen un fenotipo hemorrágico similar por aumento de plaquetas jóvenes y liberación de microvesículas procoagulantes desde plaquetas apoptóticas
- Trombocitopenia relacionada con la quimioterapia de tumores sólidos e infecciones graves: es transitoria, con un período de recuperación previsible, y el riesgo de hemorragia grave es bajo con recuentos plaquetarios $> 10 \times 10^9/L$.

Riesgo hemorrágico alto

- Trombocitopenia en tumores hematológicos, en particular leucemias agudas.
- Trombocitopenia asociada a síndromes mielodisplásicos (SMD), su curso es habitualmente crónico y el riesgo de hemorragia es mayor que en la trombocitopenia inducida por quimioterapia. Las plaquetas en los síndromes mielodisplásicos a menudo son disfuncionales y las manifestaciones hemorrágicas son frecuentes incluso con recuentos plaquetarios $> 100 \times 10^9/L$.

En conclusión, cabría esperar que el riesgo hemorrágico asociado a la trombocitopenia fuese diferente en función de su origen y factores concurrentes propios del paciente. La conducta sugerida sería adaptable al riesgo hemorrágico y trombótico y al recuento de plaquetas:

- ✓ Acortamiento de la DAPT,
- ✓ Evitar la triple terapia (DAPT + anticoagulantes),
- ✓ Desescalación a clopidogrel,
- ✓ Evitar el uso de DES,
- ✓ Priorizar el acceso radial sobre el femoral,
- ✓ No uso de abciximab,
- ✓ Considerar la transfusión de plaquetas + AP en forma individualizada al riesgo y causa de la trombocitopenia.

Los recuentos plaquetarios $> 100 \times 10^9/L$ permiten el uso de AP sin problemas. Recuentos plaquetarios $> 50 \times 10^9/L$ parecen “seguros” para un tratamiento con AP (incluso DAPT) en caso de SCA. Entre $30 \times 10^9/L$ - $50 \times 10^9/L$ evaluar riesgo/beneficio, menos de $30 \times 10^9/L$ considerar cada caso en particular en conjunto con Cardiología y Hemodinamia.

Bibliografía

- Cavender MA, Bhatt DL, Stone GW y col. Investigators Consistent Reduction in Periprocedure myocardial infraction with Cangrelor as Assessed by Multiple Definitions Finding From Champion Phoenix. *Circulation*. 2016; 134:723-733.
- Galli M, Benenati S, Capodanno D y col. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2021; 397:1470-1483.
- Pereira NL, Farkouh ME, So D y col. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitors selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:761-771.
- Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C y col. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomized, open-label, multicentric trial. *Lancet*. 2017; 390:1747-1757.
- Gruttemeier J, Cottin, Yao H y col. Impact of Platelet Reactivity in ACS Patients on Clinical Outcomes with Triple Antithrombotic Therapy. *J. Clin. Med*. 2021; 10(8): 1565.
- Berteotti M, Gori AM, Giusti B y col. Clinical impact of high platelet reactivity in patients with atrial

- fbrillation and concomitant percutaneous coronary intervention on dual or triple antithrombotic therapy. *J Thromb Thromb*. 2023; 55(4):667-679.
- Costa F, van Klavere D, James S y col. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy PRECISE-DAPT score: a pool analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017; 389:1025-1034.
 - Smits PC, Frigoli E, Vranckx P y col. Abbreviated Antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with myocardial infarction at high bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80(13): 1220-1237.
 - Urban P, Mehran R, Collieran R y col. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. A Consensus Document From the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019 ;40(31):2632-2653.
 - Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J y col. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLÉ Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1619-1629.
 - El-Hayek G, Bangalore S, Casso Dominguez A y col. Meta-Analysis of randomized Clinical Trials Comparing Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent to second generation durable Polymer Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10:462-473.
 - Valgimigli M, Frigoli E et al. PC and MASTER DAPT Investigators: Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2021; 385: 1643-1655.
 - Costa F, Montalto C, Branca M y col. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2023;44(11):954-968.
 - Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH y col. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2022; 162(5):e207-243.
 - Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S y col. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-3924.
 - Capodanno D, Mehran R, Krucoff M. Defining Strategies of Modulation of Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease: A Consensus Document from the Academic Research Consortium. *Circulation*. 2023; 147: 1933-1944.

Miocardopatías y trombos intracavitarios: tratamiento anticoagulante



Coordinador:

Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Autores:

Noya, Laila
Romero, María Lucila

Declaración de conflictos de interés:

María Lucila Romero declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Pfizer, Bayer y Novonordisk por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

ÍNDICE

Introducción
Miocardopatía hipertrófica.....
Miocardopatía dilatada
Miocardio no compacto
Síndrome de takotsubo o de balonización apical o miocardopatía de estrés
Miocardopatía durante el embarazo.....
Miocardopatía restrictiva
Trombo intraventricular
Bibliografía

ABREVIATURAS:

ACO	anticoagulación oral
AOD	anticoagulante de acción directa
CHA2DS2VASc	índice de riesgo embólico en FA (<i>congestive cardiac failure, hypertension, age >75, diabetes, stroke, peripheral vascular disease, age >65, sex category female</i>)
CV	cardiovascular
DAP	doble antiplaquetario
ECC	ecocardiograma
FA	fibrilación auricular
FEy	fracción de eyección del VI
HBPM	heparinas de bajo peso molecular
HFrEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
IAM	infarto agudo de miocardio
MCAVD	miocardopatía arritmogénica de ventrículo derecho
MCD	miocardopatía dilatada
MCH	miocardopatía hipertrófica
MCNC	miocardio no compacto
MCP	miocardopatía periparto
MCR	miocardopatía restrictiva
MCT	miocardopatía de takotsubo
RCT	<i>randomized controlled trial</i>
RMc	resonancia magnética cardíaca
SHE	síndrome hipereosinofílico
STEMI	<i>ST elevation myocardial infarction</i>
TCc	tomografía computada cardíaca
TEV	tromboembolismo venoso
TIVI	trombo intraventricular izquierdo
VI/VD	ventrículo izquierdo/derecho

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 precarga tales como valvulopatía, hipertensión o cardiopatía congénita.

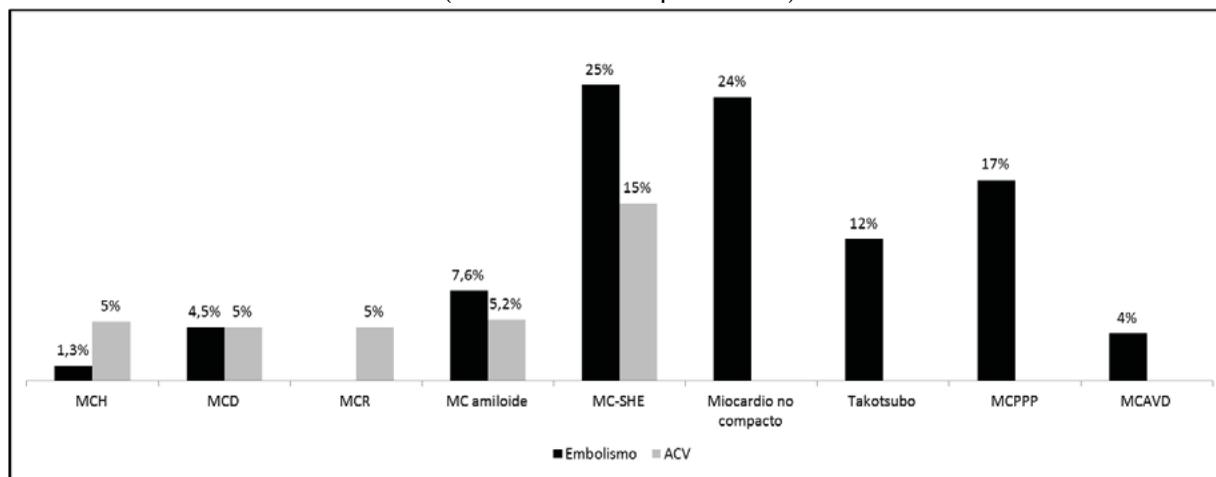
Representan una carga importante para el sistema de salud como causales de muerte prematura o incapacidad derivada de falla de bomba, arritmia y embolismo. En portadores de miocardiopatía, la prevalencia de FA oscila entre 14 y 48% mientras que la de ACV va del 2 al 4.5%

Las miocardiopatías se clasifican en primarias (el músculo cardíaco es el único comprometido) y secundarias, donde la miocardiopatía es resultado de un desorden sistémico (ej., amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, colagenopatías).

Entre las miocardiopatías intrínsecas se distinguen: hipertrófica, dilatada, restrictiva, esponjiforme (miocardio no compacto), arritmogénica (miocardiopatía del ventrículo derecho) y el síndrome de takotsubo. Las miocarditis de causa inflamatoria o viral suelen comportarse como MCD. Muchas se asocian con mayor riesgo tromboembólico en algún momento de su evolución. El riesgo de ACV así como la relación con FA parece diferir según el subtipo (Figura 1). La patogenia del tromboembolismo en algunos subtipos no es bien conocida y no siempre se explica por la tríada de ectasia/bajo flujo, daño endotelial e hipercoagulabilidad sistémica. Excepto para pacientes con MCH, el riesgo de tromboembolismo y las indicaciones de anticoagulación están poco definidos y carecemos de estudios de calidad. En aquellos pacientes con miocardiopatía sin FA se plantean dudas respecto de la necesidad de anticoagulación.

El trombo intracavitario es una complicación de las miocardiopatías aunque también se observa en otras situaciones con infiltración/daño endotelial (síndrome hipereosinofílico, IAM) o hipomotilidad focalizada (IAM de cara anterior). La dilatación/disfunción de las cavidades, la ectasia consecuente a una baja FEy o la presencia de aneurisma apical son factores que favorecen la instalación de un trombo, usualmente en el VI (TIVI).

Figura 1. Incidencia de embolismo y prevalencia de ACV para diferentes subtipos de miocardiopatía (valores máximos publicados)



2. Miocardiopatía hipertrófica:

Se define por la presencia de engrosamiento de la pared ventricular, determinado por estudios de imágenes, y con compromiso de la función cardíaca. El engrosamiento parietal es causa de isquemia subendocárdica, anomalías en la motilidad parietal, dilatación y formación de aneurismas.

Diagnóstico:

- Adultos: engrosamiento de la pared mayor o igual a 15 mm en uno o más segmento del miocardio ventricular izquierdo medido por cualquier método de imágenes (ECC, RMc o TCc). En los desórdenes genéticos el grosor puede ser menor, por lo que se requieren otros estudios complementarios. En el 25% de los casos se asocia aneurisma apical.
- Niños: engrosamiento de la pared del VI en más de dos desvíos estándar del predicho para la edad.

El segmento hipertrofiado puede ser simétrico, asimétrico, apical o focal. La hipertrofia apical suele complicarse con la formación de aneurisma.

Clínica: 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. Las áreas hipo/aquinéticas y los aneurismas predisponen a la formación de trombos. El riesgo de embolismo se duplica en presencia de aneurisma apical, tenga trombo o no. La FA es una complicación frecuente y estos pacientes tienen un riesgo muy elevado de trombo atrial. Se han identificado predictores del riesgo de embolismo (edad, agrandamiento de la aurícula izquierda, presencia de IC): *el predictor más importante es la presencia de FA*, incluso luego de un episodio único y breve. Sin embargo aún pacientes en ritmo sinusal tienen riesgo de embolismo y de trombo en el VI (frecuentemente intra-aneurisma apical). En ocasiones se producen trombos simultáneos en AI y VI.

Tratamiento anticoagulante: no se recomienda aplicar el índice CHA2DS2-VASc de riesgo embólico ya que, en los pacientes con MCH y FA, la incidencia de ACV es alta independientemente del mismo. La anticoagulación reduce la incidencia de embolismo de 22% a 9.5%. En caso de FA se recomienda anticoagulación a largo plazo aun cuando se restablezca el ritmo sinusal. En pacientes con FA, el análisis del subgrupo MCH no encontró diferencias en embolismo y sangrado entre AOD y dicumarínicos. Una revisión sistemática en >8000 pacientes encontró menos embolismo (4.7% vs. 8.7%) y sangrado (3.8% vs. 6.8%) con AOD. Carecemos de estudios RCT. Sin embargo una guía reciente recomienda AOD antes que dicumarínicos aunque esta preferencia no encuentra sustento en la fraseología que emplean los autores.

Una situación frecuente es la presencia de aneurisma apical y trombo en hasta 25% de los pacientes: en estos casos también está indicada la anticoagulación a largo plazo. Podría considerarse la anticoagulación preventiva en casos de aneurisma apical sin trombo. Estos casos de aneurisma con/sin trombo han sido tratados mayoritariamente con dicumarínicos siendo anecdótico el uso de AOD.

En pacientes que rechazan la anticoagulación oral, la combinación de aspirina 100 mg + clopidogrel 75 mg ofrece cierta protección.

3. Miocardiopatía dilatada

Es una forma de falla o insuficiencia cardíaca con FEy disminuida. La patogenia de la IC puede ser isquémica (ej., IAM) o no isquémica (ej., MCD). La MCD es un síndrome caracterizado por dilatación y alteración de la contractilidad del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos en ausencia de hipertensión, valvulopatía o cardiopatía congénita. La literatura ha utilizado de manera indistinta los términos MCD e IC con baja FEy.

La prevalencia de MCD se estima en 0.4 al 1,5% de la población, mayor en países menos desarrollados. Infrecuente en pediatría. Comúnmente afecta individuos en la 3^o/4^o década de vida y la prevalencia aumenta marcadamente en >65 años. En el seguimiento, 2/3 de los casos fallecen por falla de bomba y el tercio restante por muerte súbita.

Las causas no isquémicas de MCD son múltiples: inflamación, infección, cardiotoxinas. Las miocarditis son una forma de MCD de naturaleza inflamatoria y en respuesta a infecciones (parvovirus B19, HH6, coxsackie B, HIV, Chagas), autoinmunidad (Kawasaki, LES), tóxicos (alcohol, cocaína, metanfetaminas, antracíclicos). En ocasiones no se identifica causa alguna de miocardiopatía: formas idiopáticas. Independientemente de la causa, la principal característica clínica es el desarrollo de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca: la MCD (junto con la HTA y la enfermedad valvular) son las 3 causas no isquémicas más frecuentes de HFrEF (falla cardíaca con FEy reducida). El riesgo de embolismo en ausencia de anticoagulación parte desde el 4% anual, con una prevalencia de 18-37% según las series. La FA es frecuente con una prevalencia del 10 al 30% de los casos.

Hay formas específicas de MCD que incluyen MCNC, MCT, MCP PP, la miocardiopatía asociada a quimioterapia, la del Chagas y las formas avanzadas de las miocardiopatías por amiloide o por SHE. Las miocarditis con frecuencia se asocian a *remodeling* ventricular y que pueden presentarse como una miocardiopatía inexplicable, usualmente dilatada, con falla cardíaca reciente y aumento de troponina o de otros marcadores de injuria miocárdica.

Tratamiento anticoagulante con antagonistas de vitamina K: el beneficio de la anticoagulación rutinaria de pacientes con MCD, insuficiencia cardíaca clínica y ritmo sinusal es discutido. Varios RCT resultaron no concluyentes. En los estudios HELAS '2006 y WASH '2004 warfarina no mostró beneficios respecto a aspirina o placebo en cuanto a embolismo, IAM o muerte (27-55% de los participantes en estos estudios tenía MCD no isquémica). Los estudios WATCH '2009 y WARCEF '2012 aleatorizaron pacientes con ritmo sinusal y baja FEy a warfarina, aspirina o clopidogrel. Warfarina mostró un beneficio sobre aspirina en la reducción de eventos cerebrales isquémicos a expensas de más sangrado mayor. Una revisión Cochrane publicada en 2021 concluye que la evidencia actual no justifica el uso de dicumarínicos ni aspirina en pacientes con falla cardíaca (miocardiopatía) y ritmo sinusal. El uso de warfarina se asoció a una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y a un aumento x2 del sangrado mayor. La guía ACCP '2012 hace una recomendación en contra del uso de warfarina o antiplaquetarios en pacientes con disfunción sistólica sin enfermedad coronaria y sin trombo. Algunas publicaciones sugieren que aspirina podría aumentar la incidencia de falla cardíaca así como la necesidad de hospitalización y recomiendan limitar su indicación para la prevención secundaria de eventos arteriales.

En relación a las miocarditis, la información respecto al riesgo tromboembólico es escasa: la ACO podría considerarse en casos que se presentan con MCD/falla cardíaca, una historia previa de trombosis, trombo intracavitario o FA.

Lugar de los AOD: los trabajos con AOD se diseñaron inicialmente para evaluar la profilaxis del ACV en pacientes con FA. Incluyeron un porcentaje de pacientes que presentaban IC (presumiblemente casos de MCD): no hubo diferencias significativas en eficacia y seguridad versus los pacientes que no tenían IC.

Al momento de indicar un AOD, considerar la presencia de comorbilidades como la insuficiencia renal y hepática, frecuentes en pacientes con IC ya que estos pacientes fueron excluidos de los estudios pivotaes. La FDA contraindica rivaroxabán y edoxabán si hay deterioro moderado/severo de la función hepática y apixabán si hay deterioro severo. La guía AHA/ASA '2021 de manejo del ACV/AIT no menciona a los AOD en el tratamiento del paciente con miocardiopatía isquémica/no isquémica/restrictiva o disfunción del VI que presente un trombo cavitario.

Las recomendaciones actuales para ACO en pacientes con insuficiencia cardíaca se resumen en la Tabla 1. No hay consenso respecto del mejor agente oral debido a la falta de estudios comparativos. La experiencia mayoritaria es con dicumarínicos.

Tabla 1. Indicaciones de anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca

• FA con índice CHA ₂ DS ₂ VASc >1	
• Ritmo sinusal +	Historia de TEV o embolismo
	Presencia de trombo intracavitario
	Considerar ACO profiláctica si FEY muy disminuida o alteración severa de la motilidad de la pared anterior del VI

4. Miocardio no compacto

El ventrículo izquierdo no compacto es una forma de miocardiopatía congénita, de baja prevalencia (0.05-0.27%) y más frecuente en la raza negra. Se caracteriza por la presencia de una extensa capa trabeculada, asociada a profundos recesos que comunican con la cavidad del ventrículo izquierdo, formando un miocardio esponjoso con prominentes sinusoides. Afecta a niños y adultos, identificándose formas familiares (20-50% de los casos) y formas esporádicas.

El diagnóstico por ecocardiograma revela una relación >2 entre la gruesa capa no compacta y el miocardio compacto, con visualización de flujo sanguíneo por doppler color en los prominentes recesos intertrabeculares. La RMc proporciona detalles de la morfología cardíaca, aportando un 93.7% de sensibilidad y especificidad. Además el refuerzo tardío con gadolinio permite identificar áreas de fibrosis miocárdica lo que se considera un factor pronóstico.

La presentación clínica incluye desde formas asintomáticas a IC terminal, pasando por arritmias, muerte

súbita o tromboembolismo sistémico. El 63% de los pacientes presenta FEy deprimida; la disfunción puede ser sistólica o diastólica. Las arritmias, incluida la FA, se ven en el 25% de los adultos. En 82% de los casos se asocia a desórdenes neuromusculares.

La frecuencia de embolismo va de 0 a 38% de los casos. Son infrecuentes en presencia de ritmos sinusal y cuando la FEy del VI está conservada. Podrían relacionarse a la formación de trombina en la zona trabeculada del ventrículo, asociada a la reducción de la función sistólica.

El tratamiento se basa en el control de la insuficiencia cardíaca y de las complicaciones tromboembólicas que representan los eventos de mayor gravedad.

Tratamiento anticoagulante: su uso es controvertido en pacientes con ritmo sinusal y función sistólica conservada. Se ha sugerido que el índice CHADS2 permitiría una mejor estratificación del riesgo embólico. La ACO a largo plazo con dicumarínicos está indicada en pacientes con FA, historia de embolismo o presencia de trombo intracardiaco. La ACO profiláctica es razonable en casos con ritmo sinusal y disfunción del VI (FEy <40%) y podría considerarse para pacientes que presenten un CHADS2 ≥ 2 aun si no tuvieran disfunción del VI. Excepto en casos con trombo mural, y en pediatría, donde los dicumarínicos continúan siendo la primera elección, los AOD son una opción de uso creciente en presencia de FA y podrían considerarse en prevención primaria. Aspirina es inadecuada ya que no previene el embolismo. En embarazadas con MCNC, y debido al estado hipercoagulable, se ha utilizado HBPM gestacional y puerperal como profilaxis primaria.

5. Síndrome de takotsubo, síndrome de balonización apical o miocardiopatía de estrés

La MCT es una rara condición reversible, caracterizada por una disfunción aguda del ventrículo izquierdo en ausencia de alteración en la circulación coronaria, usualmente provocada por un estrés físico o emocional. En un tercio de los casos no se identifica un desencadenante. Predomina en el sexo femenino, generalmente en la etapa post menopáusica.

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.

Las complicaciones incluyen 12% de tromboembolismo, 3-8% de trombosis mural y 1-5% de ACV. La presencia de balonización (acinesia) del ápex y de troponina I elevada resultan predictores de trombo mural. El riesgo de ACV trepa al 17% en presencia de balonización apical. Hay reportes de embolismo periférico en territorios retiniano, braquial, renal o esplénico.

No existen guías para el tratamiento del síndrome de takotsubo. Inicialmente se manejará como un SCA. El tratamiento anticoagulante no se recomienda de rutina ya que no anula el riesgo embólico. En presencia de FA, historia de embolismo o en presencia de trombo cavitario está indicada la ACO con heparina o dicumarínicos hasta la recuperación de la función ventricular y por al menos 3 meses. Si bien la resolución total del trombo suele ser la regla, en el caso de que un nuevo ECC muestre trombo o dilatación ventricular se sugiere continuar la ACO. En pacientes con embolismo, el BCSH recomienda anticoagulación a largo plazo. Lo mismo en caso de FA. Un Consenso de Expertos en 2018 menciona a los AOD como una opción eficaz y segura lo cual es llamativo ya que la experiencia publicada es poca. El mismo Consenso sugiere, en base a opinión de expertos, la anticoagulación preventiva con heparina SC o EV en casos que presenten disfunción severa del VI y balonización apical hasta la normalización del ECC/mejoría de la FEy.

6. Miocardiopatía asociada al embarazo

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

Miocardiopatía dilatada: se caracteriza por el compromiso del ventrículo izquierdo con disfunción sistólica, al igual que en no embarazadas. Etiología desconocida, se manifiesta durante el primer y segundo trimestre.

Miocardopatía periparto: la incidencia va desde 1:300 hasta 1:4000 nacidos vivos, dependiendo del desarrollo socioeconómico. Se la define como una MCP idiopática caracterizada por la aparición de insuficiencia cardíaca durante los últimos meses del embarazo o en los primeros 5 meses post parto o aborto, en ausencia de otras causas de IC y acompañada por una FEy del VI <45%. Puede acompañarse o no de dilatación del ventrículo izquierdo. Plantea diagnóstico diferencial con otras cardiopatías agravadas por el embarazo así como con CT de presentación periparto. La prevalencia de trombo en VI en MCPPP es cercana al 20% (más que en MCD). El riesgo de embolismo en el primer mes posparto es del 7%. El pronóstico es más favorable y la mortalidad más baja que en otras miocardopatías excepto en aquellos casos donde la cardiomegalia persiste y/o la función ventricular no se ha recuperado luego de 4-6 meses. La recurrencia en un embarazo ulterior es frecuente, incluso en mujeres que recuperaron la función del VI.

Tratamiento anticoagulante: está indicado en presencia de FA o trombo intracardíaco. También, teniendo en cuenta la hipercoagulabilidad gestacional y puerperal, es razonable considerar ACO preventiva en casos con FEy <35% o tratados con bromocriptina. En mujeres recibiendo bromocriptina, el estudio BOARD utilizó dosis profilácticas o terapéuticas de HBPM hasta la 8° semana posparto. El uso de las heparinas es seguro mientras que los dicumarínicos y los AOD presentan restricciones para el uso gestacional y los AOD para la lactancia.

7. Miocardopatía restrictiva

Se caracteriza por un aumento de la rigidez de la pared ventricular de lo que resulta una dificultad para el llenado. En estos casos la función sistólica así como los diámetros de las cámaras cardíacas suelen estar conservados. En cambio presentan falla diastólica. La MCR es poco frecuente y la epidemiología no está bien caracterizada: En casi la mitad de los casos se asocia con FA. Aquéllas causadas por amiloide o miocarditis eosinofílica se asocian frecuentemente con embolismo.

MCR y amiloidosis: el depósito de amiloide causa rigidez biventricular y restricción al llenado del VI a menudo sin dilatación. 20-35% de los casos presenta trombo, más si hay FA o amiloide AL (primaria). En el final, la miocardopatía amiloide suele progresar a MCD. La anticoagulación (dicumarínicos o AOD) está indicada en presencia de FA o historia de tromboembolismo y probablemente indicada en presencia de trombo atrial/ventricular o ectasia auricular (smoke). La presencia de angiopatía amiloide incrementa el riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación.

MCR y síndrome hipereosinofílico: la miocarditis eosinofílica o síndrome de Loeffler se caracteriza por una MCR en presencia de eosinofilia >1500. Se trata de un cuadro grave siendo una de las principales causas de morbimortalidad del paciente con SHE. La infiltración eosinófila del miocardio evoluciona a través en etapas: 1.infiltración miocárdica y necrosis; 2.formación de trombo sobre el endocardio dañado; 3.reemplazo del trombo por fibrosis irreversible con aparición de MCR. La endocarditis de Loeffler es probablemente la etapa final de la miocarditis eosinofílica y caracterizada por eosinofilia, miocardiofibrosis, tromboembolismo sistémico y falla cardíaca. En el final se comporta como una MCD. La incidencia de trombosis es elevada, cercana al 25%, y en ocasiones es la causa de muerte. El riesgo de ACV oscila entre 10 y 15%. A pesar de que el tromboembolismo es una complicación prominente, no hay evidencia de que la anticoagulación preventiva rutinaria sea beneficiosa. Los fallos del tratamiento ACO son frecuentes y no se modifica la progresión de la miocarditis. Los dicumarínicos son razonables cuando haya historia de embolismo o en presencia de trombo mural. La duración de la ACO estará determinada por la presencia sostenida de trombos así como por la actividad de la enfermedad endomiocárdica. La experiencia con AOD es escasísima.

En otros casos de MCR la anticoagulación estará indicada en presencia de FA, trombo cavitario o embolismo.

8. Trombo intracavitario

La prevalencia de trombo cavitario es baja, aproximadamente 7 x 10000.

La formación de un trombo en las cámaras cardíacas responde perfectamente a la tríada de ectasia, daño

endotelial e hipercoagulabilidad. La contribución relativa de cada una, así como de la inflamación y fibrosis resultante, varía según la causa. Estas diferencias podrían impactar en la respuesta al tratamiento anticoagulante. Los trombos cavitarios pueden ser atriales o ventriculares, siendo el VI el más comúnmente afectado (TIVI). A diferencia del trombo atrial (cuya formación depende fundamentalmente de la ectasia), la patogenia del trombo ventricular incluye también el daño endotelial. Los trombos atriales se asocian fundamentalmente a FA mientras que los ventriculares, en el 80% se asocian a STEMI y en el 20% restante a miocardiopatías (dilatada, takotsubo y otras infrecuentes).

El ecocardiograma es el método diagnóstico más empleado. En caso de un resultado indefinido deberá recurrirse al ECC con contraste o a la RMc.

Los trombos pueden ser protruyentes (un extremo libre flota más o menos libremente dentro de la cavidad) o murales (aplanados y con bordes contiguos al endocardio adyacente). Los trombos murales en ocasiones pasan inadvertidos en el ECC, siendo necesario un ECC con contraste o una RMc. Si bien históricamente considerados de menor riesgo embólico, los trombos murales o laminares son responsables de casi la mitad de los eventos embólicos en pacientes con TIVI. También resultan más difíciles de resolver con anticoagulación que los trombos protruyentes, ya que muchos están organizados.

En la era pre-reperusión hasta 40% de los STEMI hacía trombo intracavitario (en especial si el IAM comprometía la cara anterior o en presencia de acinesia del ápex). En IAM-no STEMI el riesgo era mucho más bajo. La incidencia de embolismo alcanzaba al 22%. El trombo se forma muy tempranamente: la incidencia es del 63% en aquéllos que consultan con >12 hs de dolor (versus 15% en quienes consultan antes). En el pasado las guías enfatizaban el manejo de esta complicación indicando quién/con qué/por cuánto tiempo debía recibir profilaxis o tratamiento con heparina corriente o HBPM (intrahospital) y dicumarínicos (ambulatorio). En la era de reperusión temprana y DAP pocos estudios analizaron el beneficio de hacer profilaxis del trombo mural. Los trombolíticos y luego la angioplastia limitaron el daño endocardial, la hipocinesia y dilatación y la formación de aneurisma parietal de lo que resultó una caída en la incidencia de trombo al 10-15% y de embolismo al 5%. El empleo rutinario de doble antiagregación, así como el eventual de anti GPIIb/IIIa, también colaboraron en la menor incidencia de trombos. En el presente, la mayoría de los TIVI se produce dentro de los 30 días de un IAM de cara anterior siendo un incidentaloma descubierto durante un eco de rutina. El % de detección es mayor cuando el eco se realiza 5-12 días post IAM mientras que es muy bajo durante una ventriculografía realizada tempranamente (ej., durante la angioplastia percutánea).

En el caso de las MCD la incidencia de trombo mural oscila entre 2% y 36% y no ha decrecido en la era actual. Una baja FEy y la presencia de tejido cicatrizal explican la formación del trombo. En casos específicos, inflamación, hipercoagulabilidad local y compromiso del endocardio son también responsables de la trombogénesis. Si bien algunas formas de miocardiopatía presentan trombos atriales, el trombo usualmente se produce en el VI y en enfermedad avanzada, una vez producida la remodelación de la pared ventricular. El riesgo de embolismo es mayor que en las miocardiopatías de causa isquémica. En MCD sin FA ni factores de riesgo no está indicada la ACO como prevención del trombo ventricular. En cambio, en algunas formas específicas de MCD podría ser razonable la anticoagulación preventiva en presencia de condiciones asociadas con la formación de TIVI (Tabla 2): en estos casos, considerar la anticoagulación como indefinida salvo mejoría de la FEy o complicaciones de sangrado. En cuanto a los antiplaquetarios (monoterapia, DAP con clopidogrel, DAP con ticagrelor), el beneficio en la prevención del trombo ventricular es incierto.

Tabla 2. Factores que favorecen la formación de trombo ventricular en varias formas específicas de miocardiopatía con ritmo sinusal

Takotsubo	Dsfunción VI, FEy <30%, balonización del ápex
Miocardio no compacto	Disfunción del VI, historia de AIT
Miocardiopatía periparto	FEy <35%, uso de bromocriptina
Asociada a quimioterapia	FEy <30%, patrón restrictivo de llenado
SHE	Embolismo previo
Amiloidosis	Amiloide AL, patrón restrictivo de llenado
Chagas	Aneurisma apical
Miocardiopatía hipertrófica	Aneurisma apical

Tratamiento del trombo cavitario:

En el caso de trombo atrial en pacientes fibrilados deberán seguirse las mismas recomendaciones que para el manejo de la FA. En esta situación la mayoría de las guías ubica a los AOD por sobre los dicumarínicos. Los estudios X-TRA y EMANATE compararon rivaroxabán o apixabán con dicumarínicos en pacientes con FA y trombo atrial/en orejuela sin encontrar diferencias en el porcentaje de resolución de trombos. Se han descripto casos de trombos resistentes al AOD.

En el caso de TIVI asociado a STEMI, la resolución del trombo con ACO fue >60% (versus 10% en aquellos que recibieron aspirina o nada) mientras que el riesgo de embolismo cayó 7 veces. La guía AHA/ASA '2021 recomienda dicumarínicos RIN 2-3 por al menos 3 meses. Otras guías sugieren 3 a 6 meses: no hay RCT que comparen diferentes duraciones de ACO. En caso de ACV/AIT la recomendación es la misma. Las HBPM también mostraron beneficio aunque su uso en la etapa extrahospitalaria es poco amigable. La duración de la anticoagulación podría acortarse a >3 <6 meses si el eco de control muestra desaparición del trombo y recuperación de la motilidad parietal. En STEMI agudo con acinesia/disquinesia anteroapical, presencia de aneurisma o FEy <40%, la anticoagulación preventiva por 1-3 meses parece puente aunque deberá balancearse el riesgo de la formación del trombo versus el de sangrado por la asociación de un anticoagulante al DAP. En ocasiones el trombo se produce alejado del STEMI (>3 meses): estos pacientes (probablemente ejemplos de miocardiopatía isquémica) deberán recibir ACO 3-6 meses y hasta indefinida si el riesgo de (re)trombosis es alto y el de sangrado es bajo. En el caso de un trombo recientemente descubierto, la forma protruyente o laminar no modifica la decisión de anticoagulación.

Los pacientes con TIVI asociado a MCD han sido menos estudiados. La conducta habitual ha sido ACO por al menos 3-6 meses. La resolución del trombo, la mejoría de la FEy o la ocurrencia de sangrado mayor son indicadores para suspender la anticoagulación. En cambio, y dado que las condiciones favorecedoras para la (re)formación de un trombo persisten, podría considerarse ACO indefinida en casos recurrentes o cuando la FEy del VI permanezca por debajo del 35% o en presencia de disquinesia del ápex o de un estado inflamatorio o hipercoagulable.

En cuanto a los AOD, una revisión de guías al '2023 les asigna un lugar incierto en pacientes con trombo reciente <3 meses. La guía EHRA '2021 considera a los dicumarínicos como el estándar de tratamiento en pacientes con trombo y STEMI. Por su parte, en pacientes con STEMI, ACV/AIT y trombo o FEy <40%, la guía AHA/ASA '2021 considera los AOD como alternativa a dicumarínicos en caso de efectos adversos no hemorrágicos. Se han publicado diferentes metaanálisis con cantidad creciente de pacientes. El más grande (Levine G 2022) incluyó 3057 pacientes y concluyó que AOD y dicumarínicos tuvieron la misma eficacia y seguridad, sin diferencias en ACV, embolismo sistémico, sangrado mayor, resolución del trombo o mortalidad. Esta información debe tomarse con cautela: los datos provienen mayoritariamente de estudios no aleatorizados, las patologías de base son diferentes (mayoría de STEMI) y los resultados se presentan en forma conjunta, sin individualizarlos ni para los diferentes AOD ni para las diferentes dosis del mismo AOD ni para la combinación o no con antiplaquetarios. Rivaroxabán y apixabán fueron los AOD más utilizados. La dosis ideal no está clara, sobre todo con el uso simultáneo de DAP. En pacientes sometidos a angioplastia se ha sugerido combinar AOD con DAP por 1-4 semanas y luego continuar sólo con AOD+clopidogrel.

En ocasiones el trombo persistirá luego de 6 meses de anticoagulación: la conducta en esta situación no es clara. En algunas publicaciones, prolongar la anticoagulación hasta 18 meses fue seguida por la desaparición del trombo. Deberá revisarse la adherencia y considerar rotar el tratamiento, en especial con trombos protruyentes o móviles. En pacientes adherentes, rotar a dicumarínicos. En pacientes con <70% RIN en rango, rotar a AOD o considerar un curso de HBPM. En ocasiones el trombo persistente estará adherido a la pared: un trombo mural, particularmente si organizado o calcificado, inmóvil, sin partes protruyentes, tiene un bajo riesgo de embolismo pareciendo razonable suspender la anticoagulación. El riesgo de embolismo es bajo en TIVI post IAM alejado; en cambio el riesgo es alto en los primeros meses post IAM y en miocardiopatías no isquémicas. Una RMNc podría ayudar a diferenciar entre un trombo viejo y organizado y uno fresco con capacidad de embolizar.

En otros casos el trombo desapareció pero persisten anomalías en la motilidad parietal. En presencia de eco espontáneo, de un aneurisma o de un trombo asentado sobre una zona inmóvil la duración óptima de la anticoagulación es incierta y la decisión de suspender o continuar debería discutirse con el paciente. Algunos de estos pacientes se beneficiarán claramente de continuar la anticoagulación de manera similar a una MCD.

Hasta 20% de TIVI recurre una vez suspendida la anticoagulación: en estos casos está indicada la anticoagulación indefinida. La Tabla 3 resume las recomendaciones para prolongar o suspender la ACO.

En raros casos, en pacientes con trombos en VI de gran tamaño/masivos e inestables a pesar de anticoagulación, compromiso del llenado diastólico u obstrucción del flujo mitral o aórtico, se ha utilizado fibrinólisis o la resección quirúrgica.

Tabla 3. TIVI: factores que influyen en la duración de la ACO

Favorecen ACO prolongada	Favorecen ACO finita
Trombo persistente (en especial móvil o protruyente) ¹	Resolución del trombo
Acinesia apical persistente	Mejoría de la FEy sin áreas de acinesia
Estado inflamatorio/protrombótico	Trombo mural (laminado), organizado o calcificado
Trombo recurrente	Alto riesgo de sangrado
Historia de embolismo	Necesidad de DAP
Bajo riesgo de sangrado	

¹ En trombo que persistió a pesar de anticoagulación, en especial en paciente adherente, se sugiere rotar a un anticoagulante oral alternativo o intentar un curso breve de HBPM

Bibliografía

- Zhu X, Wang Z, Ferrari M et al. Anticoagulation in cardiomyopathy: unravelling the hidden threat and challenging the threat individually. *ESC Heart Failure* 2021;8:4737-4750.
- Steffel J, Collins R, Antz M. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021; 23: 1612-1676.
- Kleindorfer D, Towfighi A, Chaturvedi S et al. AHA/ASA guideline 2021. Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021; 52: e364-e467.
- Shantsila E, Kozielec M, Lip GY. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 5 :CD003336. doi:10.1002/14651858.CD003336.pub4
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (suppl) :7S-47S.
- 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.
- Ommen, S.R. Mital, S. Burke, M.A. et al. AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020; 142: e533–e557.
- Lozier M, Alexandra M, Sanchez A, Lee J, Donath E, Font V, Escolar E. Thromboembolic outcomes of different anticoagulation strategies for patients with atrial fibrillation in the setting of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review *J Atr Fibrillation*. 2019; 12: 2207.doi:10.4022/jafb.2207.
- Elliott P. The new European Society of Cardiology guidelines on hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2015;101:506-8.
- Bozkurt B, Colvin M, Cook J et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134: e579-e646..
- Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart*. 2015; 102: 100-106.
- Chimenti C, Lavallo C, Magnocavallo M et al. A proposed strategy for anticoagulation therapy in non-compaction cardiomyopathy. *ESC Heart Failure*. 2022; 9: 241-250.
- Matta AG, Carré D. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and principles of management of takotsu-

- bo cardiomyopathy: a review. *Med Sci Monit.* 2023; 29: e939020-1–e939020-7.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J.* 2018; 39 :2047-2062.
 - Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 207-221.
 - Bauersachs J, König T, van der Meer P et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 827-843
 - Lewey J, Haythe J. Cardiomyopathy in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2014;38:309-17.
 - Codruta Badescu M, Sorodoc V, Lionte C. Direct oral anticoagulants for stroke and systemic embolism prevention in patients with left ventricular thrombus *J. Pers. Med.* 2023;13,158. <https://doi.org/10.3390/jpm13010158>.
 - Fang S, Zhu B, Yang F et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Current Pharmaceutical Design.* 2022;28:1902-1910
 - Habash F and Vallurupalli S. Challenges in management of left ventricular thrombus. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11:203-213.

Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas



Coordinador:

Rossi, Andrea
arossi@favaloro.org

Autores:

Etchevarría, Laura
Turdó, Karina

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

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

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 dosis muy bajas 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 más 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 riesgo de sangrado alto o bajo; 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 % por 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 evidencia suficiente. 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 reanuda 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 resangrado.

Riesgo tromboembólico

Es la complicación de las prótesis mecánicas.

El porcentaje anual relativo bajo de sangrado mayor (1-2%) con dicumarínicos favorece la colocación de válvulas mecánicas en pacientes < 65 años. 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. Históricamente se disponía de 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, sin terapia anticoagulante, 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 % por año con válvulas mecánicas, en posición aórtica y hasta 10% en posición mitral. La terapia con AAS disminuye el riesgo a 2,2 % por año y con dicumarínicos a 1 % por 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 reemplazos valvulares biológicos

La mayor ventaja de las válvulas biológicas es la baja tasa de tromboembolismo 1 a 3% en las mitrales que baja a 0,5 a 1% en l posición aórtica es por ello que muchos de estos pacientes con reemplazos valvulares con bioprótesis aórticas y mitrales no requerirán anticoagulación a largo plazo. Pero se describe incremento del accidente cerebrovascular en posoperatorio temprano dentro de los 90 hasta 180 días (período que lleva la completa endotelización de la bioprótesis). El riesgo de accidente cerebrovascular y la tasa de mortalidad son más bajas en pacientes que son anticoagulados por al menos 6 meses en comparación con los que no recibieron dicho tratamiento. 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 diana 2,5 en pacientes que reciben implantes con bioprótesis aórticas (Grado II a) 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 sólo anticoagulación por 3 meses en válvulas mitrales biológicas (Grado 2C) pero esta publicación es anterior a los estudios observacionales que sugieren el beneficio de ACO en válvulas aórticas sin un aumento significativo del sangrado.

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

Si bien las posiciones aórtica y mitral son las más frecuentes en caso de reemplazo valvular tricuspídeo o pulmonar (en estos casos con menos evidencia publicada) utilizar ACO durante 3 meses.

Para los pacientes con indicación concurrente de anticoagulación (FA) las opciones incluyen AVK o DOACS pasadas las primeras 8 a 12 semanas. Las evidencias surgen del estudio RIVER que comparo rivaroxabán 20 mg día versus warfarina rin 2 a 3 en pacientes con reemplazo valvular mitral biológico y FA donde se observó igual sangrado mayor, y menor incidencia de accidente cerebrovascular en la rama rivaroxabán (0,6 vs 2,4) ESC FA DOACS 2021.

En pacientes sin otra indicación de anticoagulación, pasados los 3 a 6 meses de la cirugía se recomienda aspirina 75 a 100 mg día (Grado 2a) no obstante no hay consenso de la duración de este tratamiento en esta población.

En pacientes con válvulas biológicas, el ACCP, ACC/AHA 2020 recomienda aspirina 100 mg/día después de 3 meses del tratamiento con dicumarínicos y continuarla indefinidamente (Grado 2 a ACC/AAC 2020).

La ESC recomienda dicumarínicos o AAS 100 mg durante 3 meses y no sugiere continuarlos pasado este tiempo (Clase IIa) en los pacientes cuya indicación es solo la bioprótesis aórtica.

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.

Reemplazo valvular aórtico transcatóter

La TAVR (reemplazo valvular aórtico transcatóter, también conocida como TAVI por su sigla en inglés), es una prótesis biológica montada sobre un soporte metálico expandible que se inserta transcutánamente

dentro de la válvula aórtica nativa con estenosis. En estudios iniciales randomizados controlados fase III de TAVR se incluyó terapia antiplaquetaria dual (adoptado de los estudios de PCI) con aspirina y clopidogrel durante los primeros 3 a 6 meses para minimizar el riesgo de tromboembolismo.

Las guías de la ACC/AHA/*Society Thoracic Surgeons*/ recomienda aspirina 100 mg de por vida (Grado 2C) asociado a clopidogrel 75 mg (Grado 2b) y ACO por 3 a 6 meses en pacientes con bajo riesgo de sangrado (Grado 2b) Esta última estrategia avalada por estudios donde se observó en TAC multicorte mayor trombo-sis valvular en quienes recibían antiagregación, pero no en quienes recibían anticoagulación, aunque no se ha establecido la relevancia de la trombosis subclínica.

Las guías ESC / EACTS de 2017 recomendaban para pacientes sometidos solo a TAVR antiagregación con doble terapia - aspirina en dosis bajas más clopidogrel- por 3–6 meses después del TAVR, seguido de tratamiento antiplaquetario único de por vida (Grado 2 a), pero en la actualización de estas guías 2021, en el grupo de pacientes recomiendan antiagregación con una sola droga (aspirina o clopidogrel).

El estudio POPular TAVR RCT (cohorte A) demostró que la AAS sola reduce el sangrado cuando se compara con AAS + clopidogrel mientras que el *composite* muerte cardiovascular (accidente cerebrovascular o IAM) para AAS sola no fue inferior a AAS+ clopidogrel con P 0,004 para la no inferioridad. Esto también fue observado en el estudio BRAVO 3 y en otros pequeños ensayos, revisiones y metaanálisis actuales por lo que las guías recientes de ESC 2021 prefieren la dosis baja de AAS sobre la AAS + clopidogrel para pacientes post TAVR sin otra indicación de anticoagulación (2a, B-R).

En los pacientes TAVR y con *stents* coronarios si el riesgo de sangrado es alto se sugiere que la doble antiagregación AAS + Clopidogrel se acorte a 1 a 3 meses en coronarios crónicos y de 3 a 6 meses en los coronarios agudos luego pasar a monoterapia (ESC 2021).

Cuando el paciente tiene indicación de anticoagulación oral (FA) se prefiere los AVK o los DOACS solos, pero faltan datos que confirmen la mayor eficacia de uno sobre el otro.

En pacientes anticoagulados y *stent* coronario si el riesgo de sangrado es alto se recomienda acortar la duración del tratamiento con clopidogrel a 1 a 3 meses en síndromes coronarios crónicos y de 3 a 6 meses en los coronarios agudos; siempre consensuado con el equipo de cardiología ESC 2021.

Tabla: recomendaciones de terapia antitrombótica en prótesis valvulares

	ACC AHA 2020	ESC 2021
TAVR FA Pacientes con indicación de ACO	AVK (3 a 6 meses) luego DOACs si corresponde	ACO*
TAVR Pacientes sin indicación de ACO	*SAPT (A) *AAS +clopidogrel o AVK RIN 2,5 (3 a 6 meses en bajo riesgo de sangrado) #Extendido con AAS	SAPT A (o C) También extendido

SAPT (tratamiento antiplaquetario simple) A aspirina, C clopidogrel

*ACO anticoagulación oral *(no evidencia de uso de DOACS sobre AVK en TAVR y FA), AVK inhibidores vitamina K*

	Indicación de ACO	Sin indicación de ACO
TAVR + <i>stent</i> coronario* Agudos alto riesgo, múltiples (alto riesgo de sangrado)	*C (3 a 6 meses) luego A? DAPT A+C (3 a 6 meses) luego A?	DAPT A+C (3 a 6 meses) luego SAPT?
TAVR + <i>stent</i> coronario Crónicos Alto riesgo de sangrado	C (1 a 3 meses) luego A?	DAPT (A+C) 1 a 3 meses luego SAPT?

TAVR y síndromes coronarios, ESC TAVR 2021- DAPT (tratamiento antiagregante doble)

En la reparación transcater de otras válvulas, principalmente en insuficiencia mitral, (MitraClip procedure) faltan datos sobre el manejo antitrombótico. Se sugiere AAS 100 mg por 3 meses, con bajo nivel de evidencia, otros prescriben DAPT, AVK durante 3 meses (ESC 2021) pero faltan estudios bien diseñados

para realizar una recomendación basada en evidencia en pacientes sin indicación de anticoagulación. En aquéllos con indicación de anticoagulación por FA evaluar el tipo de anticoagulante a utilizar, ya que post procedimiento pueden quedar con estenosis mitral leve a moderada.

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 o tricuspídea se recomienda anticoagulación con dicumarínicos con RIN diana 2,5 por 3 meses seguido de aspirina de 50 a 100 mg por día (Clase IIa , Nivel C)

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 y el paciente no tenga antecedentes de ACV, trombo o contraste espontáneo en aurícula izquierda no se recomienda ni anticoagulación ni aspirina (**Grado 2C**).

Tabla: recomendaciones de terapia antitrombótica en prótesis valvulares

		Aórtica RIN	Mitral RIN
ACC / AHA	Prótesis mecánica	2.5	3.0
	+ factores de riesgo trombóticos (FR) y bajo riesgo de sangrado	2.5 + AAS	3.0 + AAS
	Bioprótesis	2.5 (3-6 meses) Luego AAS con FR	2.5 (3 meses) Luego AAS con FR
	Reparación valvular	AAS	2.5 (3-6 meses) Luego AAS
ESC	Prótesis mecánica	2.5	3.0
	Bajo riesgo trombó + factores de riesgo (FA, Fey <35%, ACV previo)	3.0	3.0
	Riesgo intermedio + Factores de riesgo	3.0	3.5
		3.5	3.5
	Alto riesgo trombótico (Starr Ed, Bjork Shiley) + 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 más AAS 75-100 mg. 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.

Localización de la válvula mecánica	RIN diana y rango
Pulmonar	2,5 (2 a 3)
Tricúspide	3 (2,5 a 3,5)
Pulmonar + tricúspide	3 (2,5 a 3,5)
Aórtica + mitral	3 (2,5 a 3,5)

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 2021 (Grado IIB) y la AHA/ACC 2020 recomiendan aspirina (75 a 100 mg día) junto con la anticoagulación oral en todos los pacientes con prótesis valvulares mecánicas, si el riesgo de sangrado es bajo y existen factores de riesgo trombóticos asociados. 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 al incremento moderado de sangrados mayores con el tratamiento combinado por lo que se sugiere individualizar esta estrategia.

En las prótesis con riesgo tromboembólico elevado -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 (**Grado 2A**).

Además debe asociarse aspirina 100 mg/día, ante la presencia de eventos trombóticos 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 riesgo bajo 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 riesgo coronario muy alto o *stents* múltiples 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

En pacientes con remplazo mitral biológico y con procesos trombóticos 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.

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 discutirse 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 con control cercano (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 (donde también se indica reversión previa). 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 % por año). Las guías Europeas recomiendan el uso de aspirina a dosis de 75 mg en pacientes valvulares sumada a la HBPM, para prevenir eventos tromboembólicos, y en dosis aun mayor (150 mg), para situaciones precisas como prevención de pre-eclampsia a partir de la semana 12 de embarazo, con monitoreo para evitar eventos hemorrágicos. Suspender la aspirina antes del parto programado, preferentemente 7 días antes y no menos de 3 días.

Es muy importante controlar frecuentemente el nivel de la HBPM para mantener un pico de factor anti-Xa, 1-1,2 IU/ml, 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).

En relación al manejo de la anticoagulación antes del parto, no existen datos precisos sobre el momento del nacimiento, sólo se cuenta con información de estudios retrospectivos.

De utilizarse AVK, se aconseja realizar la transición a HBPM/HNF en la semana 36 de gestación, y si el parto es planificado, 2 semanas antes del mismo. Si se presenta el trabajo de parto bajo tratamiento con AVK, medir RIN y revertirlo con vitamina K y complejo protrombínico de 4 factores de elección sobre PFC para evitar sangrado materno. Estas medidas no evitan el riesgo de sangrado del SNC en el feto y se recomienda cesárea y control del recién nacido.

Si la paciente se encuentra recibiendo HBPM a dosis terapéuticas, se aconseja que su última dosis la reciba 24 hs antes de la inducción planificada.

En relación al post-parto, tampoco se cuenta con evidencia sólida. Se observó que la anticoagulación con heparinas aumentó cinco veces el sangrado materno sin disminuir el riesgo trombotico. La guía ESC recomienda reiniciar la HNF 6 h después del parto si no hay complicaciones hemorrágicas y la guía NICE NG121 recomienda reiniciar la HBPM o la HNF terapéuticas entre las 6 h después del nacimiento. La Sociedad Británica de Hematología recomienda dosis profilácticas o intermedias de HBPM en las primeras 24-48 hs, dependiendo del tipo de parto, riesgo de sangrado y el riesgo tromboembólico de la paciente. El reinicio con AVK, debe realizarse entre el día 3-5 después del parto, junto con HBPM, hasta que la paciente se encuentre en rango terapéutico. Si bien los AVK pasan mínimamente a la leche materna y no suelen observarse efectos graves en el lactante, se sugiere control clínico del mismo mientras esté en el período de lactancia.

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.

Respecto a los pacientes con prótesis valvulares algunos expertos sostienen que la incidencia de ACV isquémico con transformación hemorrágica que complica 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 debe utilizarse en pacientes con prótesis valvulares mecánicas (Nivel de evidencia: B).

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos sólo ha aprobado los DOACS (dabigatrán, apixabán, y rivaroxabán) para la profilaxis de cardioembolismo en pacientes con FA no valvular (excluye reemplazos mecánicos, estenosis mitral moderada y severa) 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 reemplazo 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 reemplazos 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 y para prótesis biológicas sin otra indicación de anticoagulación

En pacientes con reemplazo valvular aórtico biológico, que requieren anticoagulación por la FA, los DOACS son una opción válida post cirugía pasadas 12 semanas. ESC NOACS FA 2021 también son una opción en TAVR y FA donde probablemente haya una ventaja con el uso de DOACS pero son estudios pequeños y observacionales. Recientemente se informó seguridad en el ATLANTIS apixabán 2021, mientras que en el ENVISAGE TAVI FA edoxabán 2021 el edoxabán no fue inferior a warfarina no obstante se observó aumento del sangrado especialmente el gastrointestinal con edoxabán.

En el contexto TAVR sin FA los DOACS el estudio GALILEO que comparó rivaroxabán 10 mg + AAS vs clopidogrel + AAS se detuvo prematuramente por cuestiones de seguridad, mayor sangrado en la rama rivaroxabán). Tampoco fue seguro el apixabán para esta indicación y hay datos inconclusos con edoxabán y dabigatrán.

Por lo cual los DOACS no tienen aval científico para su utilización en este escenario.

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, Wijesundera 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 bileaflet 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-ALIGN 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 Program-

me (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*. *Eur Heart Journal*. 2017;38:2739-2791.
- Zagrokek el al, 2018 *ESC Guidelines for the management of valvular heart disease during pregnancy* *Eur 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.
- Ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, Van Belle E, Chevalier B, Collet JP, Dudek D, Gilard M, Gorog DA, Grapsa J, Grove EL, Lancellotti P, Petronio AS, Rubboli A, Torracca L, Vilahur G, Witkowski A, Mehilli J. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2021 Jun 14;42(23):2265-2269.
- Otto C et al. 2020 *AAC/AHA Guideline for the Management of Valvular Heart Disease*. *Circulation*. 2021; 143:e72-e227.
- Vahanian A et al. 2021 *ESC/EACTS Guideline for management of valvular heart disease*. *European Heart Journal*. 2021; 00:1-72,
- Lester Will et al. *British Society for Haematology guideline for anticoagulant management of pregnant individuals with mechanical heart valves*. *Br J Haematol*. 2023; 00:1-14.

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: las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

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

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.

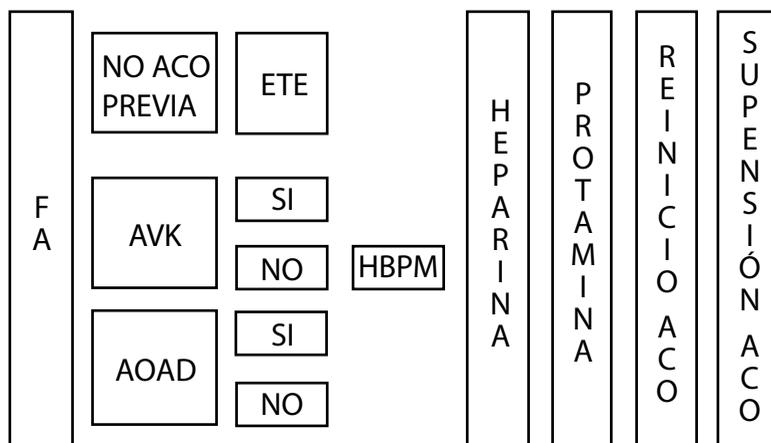
Sin suspensión

Un metanálisis recientemente publicado evalúa la seguridad y eficacia de los ADOC en el periodo peria-blación 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



Coordinadoras:

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: las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

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

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 (ClCr < 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).

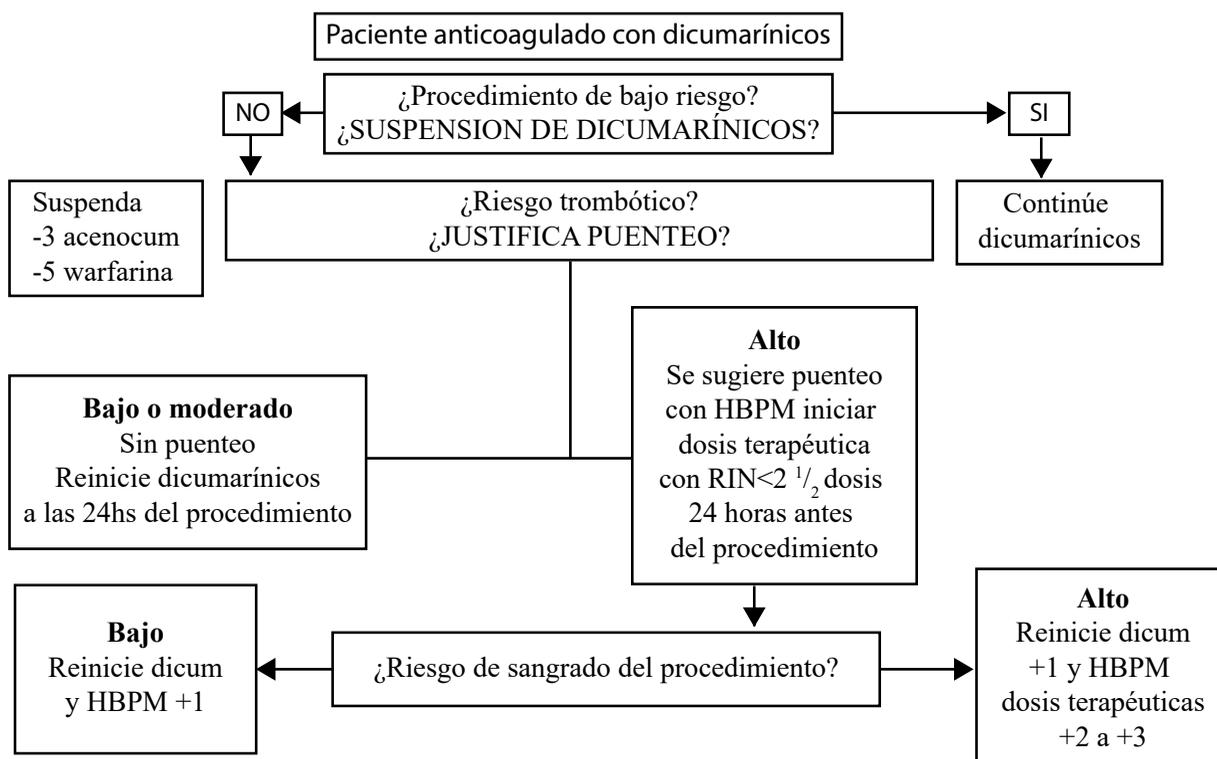
La terapia puente con heparina no se recomienda, excepto en alto riesgo de trombosis (Recomendación grado 1).

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 trombotico 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 ClCr 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.

Protocolo de interrupción de ACODs de acuerdo al riesgo hemorrágico

DOAC	Riesgo de sangrado	Días de interrupción de DOAC previo a la cirugía					Cirugía Día 0
		Día -5	Día -4	Día -3	Día -2	Día -1	
Dabigatrán (DepCr >50)	Alto						
	Bajo						
Dabigatran (DepCr <50)	Alto						
	Bajo						
Rivaroxabán	Alto						
	Bajo						
Apixabán	Alto						
	Bajo						

Protocolo de reinicio de ACODs de acuerdo al riesgo hemorrágico

DOAC	Riesgo de sangrado	Días de interrupción de DOAC previo a la cirugía					Cirugía Día +5
		Día 0	Día +1	Día +2	Día +3	Día +4	
Dabigatrán (DepCr >50)	Alto						
	Bajo						
Dabigatran (DepCr <50)	Alto						
	Bajo						
Rivaroxabán	Alto						
	Bajo						
Apixabán	Alto						
	Bajo						

Tromboembolismo arterial y sangrado mayor en análisis ITT

Eventos esperables	Apixabán (n:1257)	Dabigatrán (n: 668)	Rivaroxabán (n: 1082)
Trombo-embolismo arterial (0.5%)	n=2 0.16%	n=4 0.60%	n=4 0.37%
Sangrado mayor (1.0%)	n=17 1.35%	n=6 0.90%	n=20 1.85%

En pacientes que reciben rivaroxabán o apixabán, con depuración de creatinina menor a 50 mL/min y alto riesgo de sangrado se recomienda suspender 3 días antes, ante la dificultad para medir sus niveles preoperatorios y la posibilidad de bioacumulación, especialmente si reciben rivaroxabán 20 mg en lugar de 15 mg/día.

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. Alternativamente, podría reiniciarse con HBPM y pasar a ACODs luego de 72 hs. En caso de que se decida medir la concentración preoperatoria de ACODs en pacientes con alto riesgo de sangrado, se sugiere usar como punto de corte 30 ng/mL del ACOD.

En algunos pacientes de muy alto riesgo de sangrado (especialmente en cirugía urológica) puede considerarse el reinicio de los ACODs a las 72 horas de la cirugía.

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.
- Korin J. Anticoagulantes orales directos (DOACs) en el perioperatorio. Simposio: Hemostasia Perioperatoria. XXIV Congreso Argentino de Hematología. *Hematología*. 2019; 23: 247-252.
- Kovacs M, Wells P, Anderson D et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;373: n1205; doi: 10.1136/bmj.n1205.
- 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



Coordinadora:

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

Autores:

Aversa, Luis
Tisi Baña, María Florencia

Nota: las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

Declaración de conflictos de interés:

Luis Aversa declara ser Gerente Médico en CSL Behring Argentina. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

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

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 E
Duboscq, Cristina
Martinuzzo, Marta E
Privitera, Verónica
Rosa, Claudio M
Villagra Iturre, Maximiliano J

Nota: las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

Declaración de conflictos de interés:

Claudio Rosa declara haber recibido honorarios por parte de Werfen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Objetivo.....
Introducción
Características clínicas.....
Sistemas de puntuación clínica para evaluación del riesgo de HIT.....
Diagnóstico de laboratorio.....
Ensayos funcionales.....
Tratamiento de HIT.....
Bibliografía

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, complicación grave potencialmente mortal, que se presenta tempranamente o complica el curso de la enfermedad en un 20% a un 64%. La morbilidad se ve agravada por las altas tasas de hemorragia, cercanas al 40%, asociadas con el uso de anticoagulantes potentes no heparina para la prevención o el tratamiento de trombosis por HIT. No obstante, incluso con el uso de anticoagulantes alternativos, del 6 al 26% pueden complicarse con la trombosis.

La prevalencia de la HIT es baja, pero se ha relatado que puede presentarse 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 generación excesiva 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 variable inmunogenicidad sino también del desarrollo de trombocitopenia y trombosis en estos pacientes.

HIT autoinmune (aHIT)

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. También existen otros escenarios en los que aparecen anticuerpos de HIT inusuales que pueden activar plaquetas en ausencia de heparina y se agrupan bajo el nombre de HIT autoinmune.

Desorden	Definición
HIT de inicio demorado	HIT que comienza o empeora después de detener la heparina
HIT persistente	HIT donde la trombocitopenia persiste a pesar de detener la heparina
Síndrome HIT espontáneo	Desorden clínica y serológicamente similar al HIT pero sin exposición próxima a heparina que expliquen la presencia de anticuerpos anti PF4/Heparina de HIT
HIT por “flush” de heparina	HIT disparado por exposición sólo a “flush” de heparina
HIT asociado a fondaparinux	HIT causado por exposición a fondaparinux

VITT

La trombocitopenia trombótica inmune inducida por algunas vacunas contra el coronavirus (VITT) es una entidad recientemente descrita que comparte características con el aHIT. Es un síndrome inmunotrombótico caracterizado de trombosis y trombocitopenia que se presenta en pacientes que recibieron vacunas contra SARS-CoV2 con vectores de adenovirus de chimpancé que codifican para la proteína *spike* (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca o Ad26.COV2.S, Johnson & Johnson/Janssen). Se presenta entre el día 4 a 30 post vacunación. Se ha descrito el desarrollo de episodios de trombosis en sitios inusuales siendo los más mórbidos la trombosis en los senos venosos cerebrales y trombosis esplánicas. La trombocitopenia es en general moderada a severa. Presentan anticuerpos anti PF4/HEP aun cuando los pacientes no han recibido heparina previamente, y los mismos tienen capacidad de activar plaquetas aún en ausencia de heparina.

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 puntaje 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).*

Puntaje 4T:

6 - 8 = Probabilidad alta

4 - 5 = Probabilidad intermedia

0 - 3 = Probabilidad baja

Un metaanálisis 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 epítopes 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 puntaje 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 tanda 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 puntaje 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 interoperador.

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.

NOTA IMPORTANTE: Sólo los métodos de enzimoimmunoensayo son útiles para el diagnóstico de VITT.

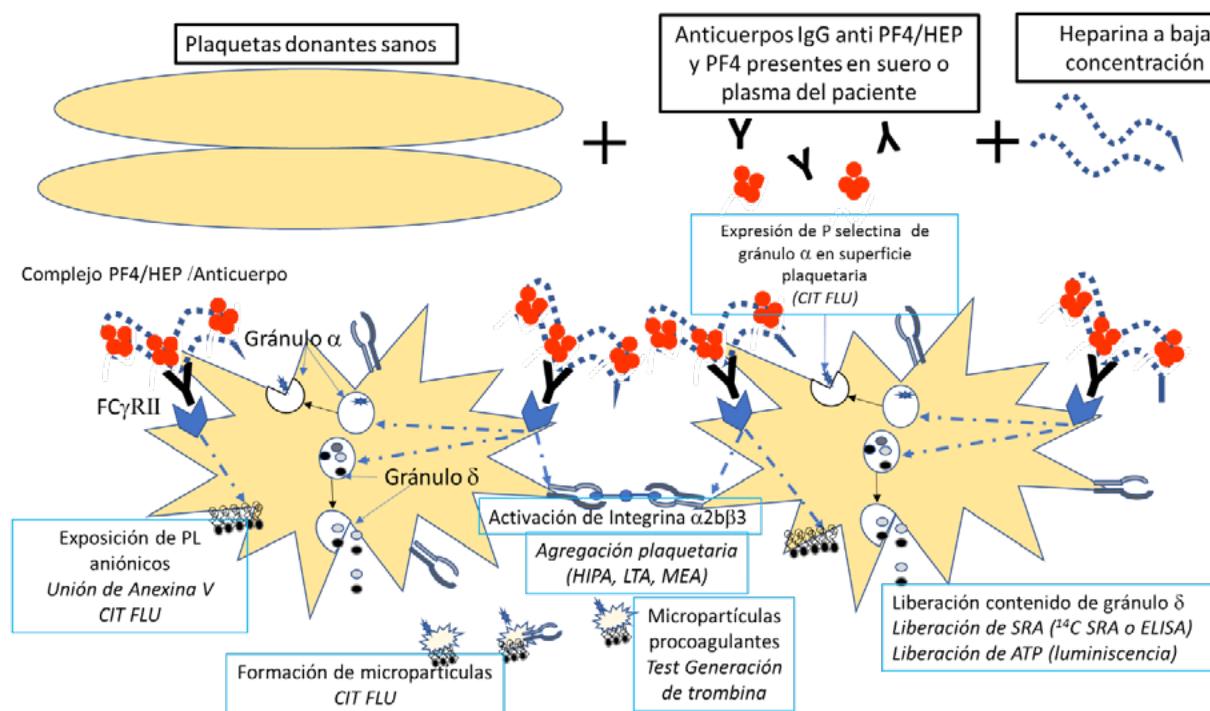
ENSAYOS FUNCIONALES

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:

- sensibilidad limitada (50-80%).
- técnicas complejas que requieren equipamientos especiales y personal altamente entrenado.
- en su mayoría requieren de la inactivación del suero.
- tiempo de realización prolongado no apto para la emergencia.
- requieren plaquetas frescas de varios donantes reconocidamente sensibles, dado que la sensibilidad puede variar por polimorfismos del receptor FC γ RII
- 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 presencia 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 detección de proteínas marcadoras de activación en la superficie plaquetaria (P selectina). Recientemente, se desarrolló un set de reactivos estandarizados que permiten realizar el ensayo en plasma rico en plaquetas utilizando un control negativo con PBS, un control positivo con TRAP, heparina 0.3U/mL y heparina 100 U y marcando con anticuerpo anti CD 41 y anti CD 62. La expresión de resultados se realiza a través del

$$\text{Índice HEPLA} = \left[\frac{\% \text{ Hep } 0.3 - \% \text{ Hep } 100}{\% \text{ TRAP Ctl+} - \% \text{ PBS Ctl-}} \right] \times 100$$

Punto de corte 16.5%

Este ensayo puede completarse en 2 horas después de preparar el plasma rico en plaquetas de los dos donantes sanos.

b) Ensayo de unión de anexina V a los fosfolípidos aniónicos plaquetarios.

c) Ensayo de detección de micropartículas, producto de activación plaquetaria.

Ventaja: algunos se realizan en sangre entera o en PRP

Desventaja necesidad de equipamiento especial (citómetro de flujo 2 colores).

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 en presencia de plaquetas normales, muestra del paciente, y agregado de 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 alterar 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.

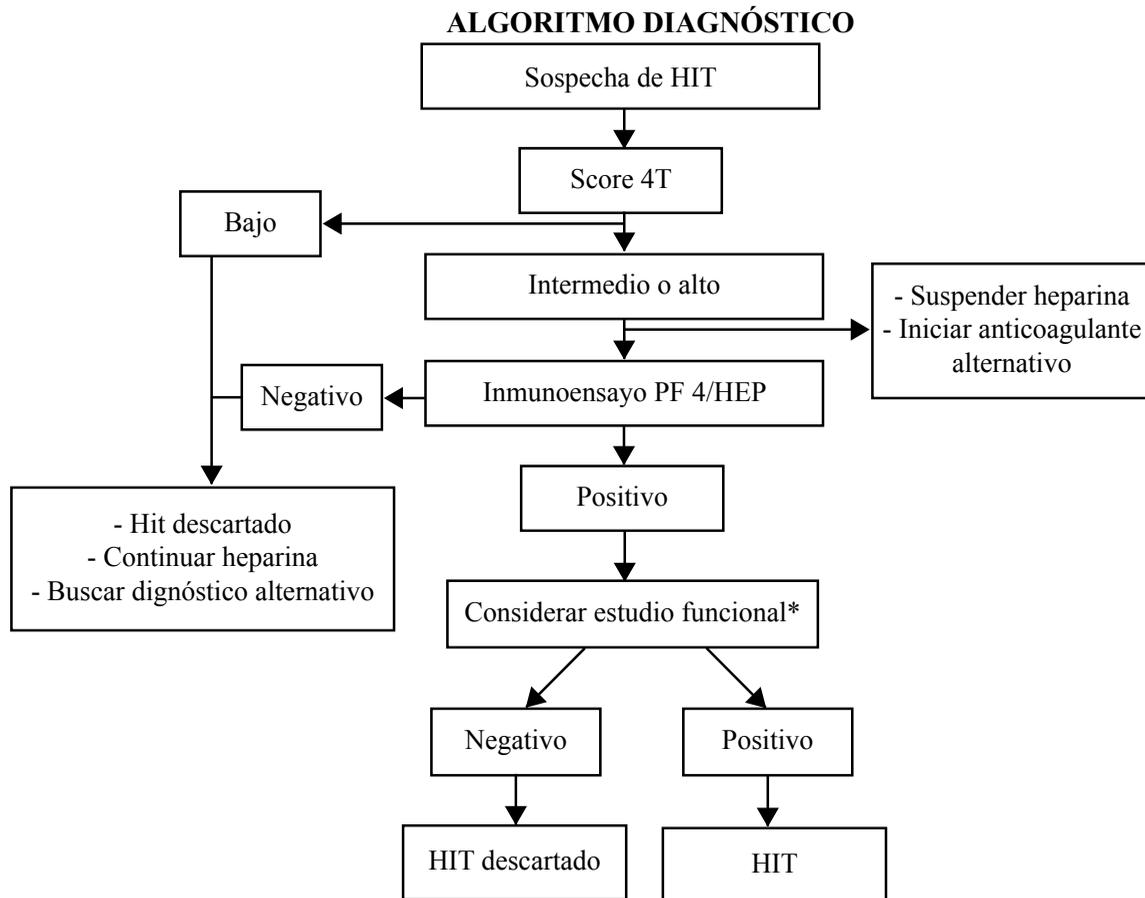
*Cabe destacar que, en los escenarios descriptos de HIT autoinmune, los anticuerpos generan una fuerte activación en los ensayos funcionales (SRA/HIPA) aún con 0 U/ml de heparina. Es importante que los laboratorios realicen los ensayos de activación de plaquetas tanto en presencia o ausencia de heparina para no perder los diagnósticos de HIT autoinmune (aHIT).

NOTA IMPORTANTE: Los ensayos funcionales son indicados para detectar VITT, especialmente cuando son realizados adicionando PF4 en el ensayo (VITT).

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 sensibilidad acotada, complejidad operativa y/o dependencia de equipamiento específico.



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 del 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 (heparán, dermatán y condroitín 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 trombótico informado tuvo una resolución completa de la trombosis con el tratamiento continuado con rivaroxabán. Sólo 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	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

Agratrobán	Inhibidor directo de trombina	IV	Hepatobiliar (40-50 min)	Bolo: no Infusión continua: 21g/kg/min Insuf. hepática (bil > 1,5 mg/dl): 0,5-1,21g/kg/min Post CCV, ICC, anasarca: 0,5-1,21g/kg/min	Ajuste a APTT 1,5-3,0 veces del basal
Danaparoid	Inhibidor directo de F Xa	IV	Renal (24 hs)	Bolo: < 60kg: 1500 UI 60-75kg: 2250 UI 75-90 kg: 3000 UI > 90kg: 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, prueba funcional negativa pero con serología inmunológica positiva.

HIT remoto: ambas pruebas diagnósticas 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.: tirofibrán) (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-kent 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 heparina 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.

HIT autoinmune

El manejo de las variantes denominadas grupalmente como HIT autoinmune resulta un desafío y requiere de terapéuticas adicionales. Se observa HIT clínica en ausencia de exposición previa o más allá de los 5-7 días de haber suspendido heparina.

Deben tratarse como si tuvieran HIT. Es crucial confirmar que el paciente no está experimentando ninguna exposición continua o nueva a la heparina que pueda ser responsable de una aparente resistencia al tratamiento.

Las drogas utilizadas en HIT descritas previamente, se utilizan en pacientes con aHIT. Tener en cuenta que pueden existir, aunque de manera muy poco frecuente, reactividad cruzada de los anticuerpos contra danaparoid o fondaparinux.

Inmunoglobulina intra venosa (IgIV):

A diferencia de lo que ocurre en HIT, en los pacientes con aHIT el uso de IgIV interfiere rápidamente en la patogénesis de la enfermedad, bloqueando la activación plaquetaria inducida por los anticuerpos. Varios informes han descrito el uso exitoso de IgIV en pacientes con HIT refractaria. Un informe de 2017 describió a tres pacientes con HIT refractaria con trombocitopenia severa y prolongada después de la interrupción de la heparina, que presentaron rápida respuesta con recuperación del recuento plaquetario luego de la administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV; dosis, 1 g/kg por día durante

dos días). En cada caso, la IgIV inhibió significativamente la activación plaquetaria mediada por anticuerpos en el ensayo de expresión de P-selectina dependiente de PF4 a concentraciones alcanzables in vivo.

Otros informes han descrito casos con respuestas similares a la IgIV en dosis que incluyen 400 mg/kg por día o 1 g/kg por día durante dos a cuatro días.

En 2019 Warkentin en su revisión describe el uso de IgIV en dosis altas como tratamiento adjunto a la anticoagulación en pacientes con HIT. También analiza el uso de IgIV para prevenir la HIT aguda con re-exposición planificada a heparina en pacientes con anticuerpos positivos.

Sobre la base de estas consideraciones el uso de IgIV se limitaría a las siguientes situaciones:

- Cuando se sospecha aHIT
- Pacientes con HIT que presentan trombosis recurrente, con el tratamiento estándar
- Necesidad de re-exposición a heparina con positividad de anticuerpos anti-PF4.

La IgIV se puede administrar a una dosis de 1 g/kg una vez al día durante dos días o 0,4 g/kg/día durante cuatro o cinco días. No se dispone de pruebas que comparen diferentes regímenes en personas con HIT.

La variante VITT (trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas contra COVID-19) tiene manejo similar al aHIT, con anticoagulación terapéutica con un anticoagulante no-heparina y administración de IgIV en dosis altas. La Sociedad Estadounidense de Hematología y la Sociedad Británica de Hematología también han publicado pautas de enfoque y tratamiento de esta entidad.

Plasmaféresis terapéutica:

La plasmaféresis terapéutica se ha descrito como una opción eficaz en HIT en tres situaciones particulares.

- 1- La plasmaféresis pre/perioperatoria junto con la anticoagulación con heparina intraoperatoria es una de las tres opciones de manejo para pacientes con HIT aguda o ensayo funcional positivo persistente y anticuerpos anti-PF4/Hep que requieren cirugía cardiovascular inmediata.
- 2- Cuando la anticoagulación no-heparina está contraindicada debido a un episodio hemorrágico grave, como la hemorragia intracerebral.
3. Ante la sospecha de aHIT. Para más detalles, remitimos al lector a la excelente revisión reciente de Onuoha et al.

Realidad en Argentina del tratamiento anticoagulante del HIT:

- Disponemos de bivalirudina con algunos períodos de faltante por dificultad de importación.
- No disponemos de danaparoid, argatroban 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. *Revista Hematología.* SAH 2016; Vol 20:258-256.

- Colorio C. Trombocitopenia inducida por heparina (TIH). *Revista Hematología SAH*. 2012; Vol 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.
- Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) Guidelines. *Thrombosis Canada*. 2018. <https://thrombosiscanada.ca/guides/>
- Runser A, Schaning C, Allemant F, Amiral J. An Optimized and Standardized Rapid Flow Cytometry Functional Method for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Biomedicines*. 2021, 9, 296. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030296>
- Warkentin TE. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(Suppl. 1):15-25. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12993>
- Anand Padmanabhan. IVIg for Treatment of Severe Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2017; 152(3):478-485. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.050.
- Theodore E. Warkentin. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Review of Hematology*. 2019. DOI: 10.1080/17474086.2019.1636645
- Chinonso Onuoha. Therapeutic plasma exchange and intravenous immune globulin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review. *Transfusion*. 2020;1–23. DOI: 10.1111/trf.16018.
- Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017 Nov;15(11):2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813.
- Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, Ahlen MT, Sharma R, Grace RF, Bakchoul T. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost*. 2021 Jun;19(6):1585-1588. doi: 10.1111/jth.15341. Epub 2021 May 20
- Platton S, Bartlett A, MacCallum P, Makris M, McDonald V, Singh D, Scully M, Pavord S Evaluation of laboratory assays for anti-Platelet Factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021 May 10;10.1111/jth.15362. doi: 10.1111/jth.15362. Online ahead of print.PMID: 33973336
- Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (also termed Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia). *American Society of Hematology*, 2021. (Accessed May 25th 2021, <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>.)
- Pavord S, Lester W, Makris M, Scully M, Hunt B. Guidance from the Expert Haematology Panel (EHP) on Covid-19 Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). (<https://bs-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt-20210420.pdf>)London, United Kingdom: British Society of Haematology; 2021 April 20,2021.

Trombosis venosa en sitios inusuales



Coordinadores:

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

Maneyro, Alberto
amaneyro@gmail.com

Autores:

Beligoy, Luis
Fondevila, Carlos
Gallo, María del Carmen
Maneyro, Alberto

Declaración de conflictos de interés:

Luis Beligoy declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Roche y Pfizer por concepto de actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	
Trombosis venosa cerebral.....	
Trombosis venosa esplácnica.....	
Trombosis de vena renal	
Trombosis de vena cava.....	
Trombosis venosa ovárica.....	
Trombosis de venas de la retina.....	
Bibliografía	

Abreviaturas

AAF	anticuerpos antifosfolipídicos
AC	anticoagulación
AOD	anticoagulantes orales directos
AVK	anticoagulantes antivitamina K
FR	factores de riesgo
FVL	factor V Leiden
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HHcy	hiperhomocisteinemia
HIC	hemorragia intracerebral
HNF	heparina no fraccionada
HPN	hemoglobinuria paroxística nocturna
ITK	inhibidores de tirosina quinasa
MFP	mielofibrosis primaria
MMII	miembros inferiores
NMPC	neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas
PT20210	mutación de la protrombina G20210A
PV	policitemia vera
RMN	resonancia magnética nuclear
SAF	síndrome antifosfolipídico
SBC	síndrome de Budd-Chiari
SNC	sistema nervioso central
TAC	tomografía computada
TE	trombocitemia esencial
TEP	tromboembolismo pulmonar
TEV	tromboembolismo venoso
TIPS	shunt portosistémico transyugular intrahepático
TV	trombosis venosa
TVC	trombosis venosa cerebral
TVCa	trombosis vena cava
TVE	trombosis venosa esplácnica
TVO	trombosis venosa ovárica
TVP	trombosis venosa profunda
TVPEH	trombosis de la vena porta extrahepática
TVR	trombosis vena renal
TVRet	trombosis vena retina
TVSI	trombosis venosa en sitios inusuales
VCI	vena cava inferior

Introducción:

El 90% del TEV está dado por TVP y TEP. Las TVSI son manifestaciones infrecuentes y heterogéneas de la enfermedad tromboembólica venosa. Incluyen: trombosis venosa de miembros superiores, venas cerebrales y senos de la dura, venas del lecho esplácnico y abdominales (renales, ováricas) y las venas de la retina.

A diferencia de la TVP de MMII, las TVSI guardan poca relación con los FR convencionales. Además, y según el sitio, las recurrencias son graves y en ocasiones con riesgo de vida. El manejo terapéutico tiene poca evidencia sólida y mucha opinión de expertos y extrapolación de información obtenida en la TVP de MMII. El papel y, sobre todo, la duración de la anticoagulación, no están bien definidos, con 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 NMPC, HPN y trombofilias (SAF).

Trombosis venosa cerebral

La TVC 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 el diagnóstico requiere un alto grado de sospecha.

La clínica, en caso de compromiso de los senos de la dura predomina la hipertensión endocraneana: cefalea (80%), papiledema, vómitos, pérdida visual con diplopía, proptosis, oftalmoplejía dolorosa (III, IV y VI par), quemosis (seno cavernoso). Cuando se comprometen las venas cerebrales se produce edema, infarto venoso con hemorragia parenquimatosa con convulsiones (venas corticales), foco (hemiparesia, afasia, trastornos visuales; la presencia de foco bilateral sugiere afectación del seno sagital). El compromiso de venas profundas se acompaña de alteración de la conciencia (confusión, letargia, hasta coma). Hasta el 40% presentará 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%). Menos frecuente es el compromiso de venas corticales (20%) y de venas profundas (ej., vena de Galeno) y seno cavernoso (10%).

Con respecto al diagnóstico, la TAC puede mostrar signos directos (raramente, signo de la cuerda y del triángulo denso) o indirectos (edema, infartos venosos isquémicos o hemorrágicos), pero es poco sensible, con 30% de falsos negativos. La TAC con contraste tiene una sensibilidad del 99%: signo del delta vacío. El estudio más sensible es la RMN con venografía. Hasta 40% de los casos mostrará hemorragia cortical o profunda talámica (hemorragia talámica bilateral = TVC).

Con respecto a qué buscar: tumores o inflamación local (3/4 de los casos), estímulo hormonal (50% de los casos) y estados protrombóticos (1/3 de los casos).

Las condiciones más frecuentemente vinculadas con TVC incluyen:

- Inflamación o infección en cuello, oído, mastoides, senos paranasales, meninges.
- Trauma cefálico, neurocirugía, tumores cerebrales.
- Trombofilias incluyendo NMPC, HPN, FVL, PT20210, HHcy, SAF.
- Anticonceptivos orales.
- Embarazo (tercer trimestre y puerperio).
- Catéteres venosos yugulares.

En adultos, el 85% de los casos se asocian a anovulatorios o embarazo (en ocasiones sumados a obesidad o PT20210). En niños, se asocia predominantemente a infección/inflamación local, deshidratación severa o uso de L-asparaginasa en leucemias agudas.

La evolución es buena en el 80% con recanalización parcial/total en 6–12 meses. El 10–20% quedará con alguna secuela neurológica. La mortalidad a 30 días es del 5%, especialmente 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 (más en hombres y en NMPC). La presencia de trombofilia tiene impacto incierto en el riesgo de recurrencia: algunos autores no la consideran al momento de decidir la duración de la AC; otros recomiendan AC indefinida al menos en trombofilias de alto riesgo o en todos los casos.

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 AC, varios estudios demostraron el beneficio del tratamiento inicial con heparina, por lo que los pacientes sin contraindicación para la AC deben ser tratados con dosis terapéuticas de HNF o de HBPM (2C). La HIC no es contraindicación (1C) aunque algunos algoritmos posponen la AC 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 AVK, manteniendo RIN: 2-3 (2C). La duración óptima del tratamiento es desconocida. Al menos 3 meses en casos secundarios con una causa reversible y entre 6 a 12 meses en casos espontáneos o asociados a una trombofilia menor. Deberá considerarse AC indefinida en presencia de un factor de riesgo irreversible o cuando la obstrucción venosa sea persistente y en casos recurrentes (2C).

Ante herniación inminente o en presencia de deterioro neurológico o coma a pesar de AC, deberá investigarse sangrado o efecto de masa considerando la craniectomía descompresiva. En casos con trombosis extensa sin gran hemorragia, o con deterioro neurológico/coma persistente a pesar de heparina (no debidos a hemorragia), se puede considerar trombolisis o terapia endovascular. La trombolisis muestra una tasa de respuesta del 70% pero tiene riesgo de HIC o agravamiento de la preexistente. El estudio TO-ACT no encontró beneficios de sumar trombolectomía mecánica y trombolisis local al tratamiento médico. Se sugiere limitar su uso a casos sin HIC y que demuestren progresión y deterioro a pesar de AC (2C). Casos asociados a mieloproliferativos deberán asociar citorreducción.

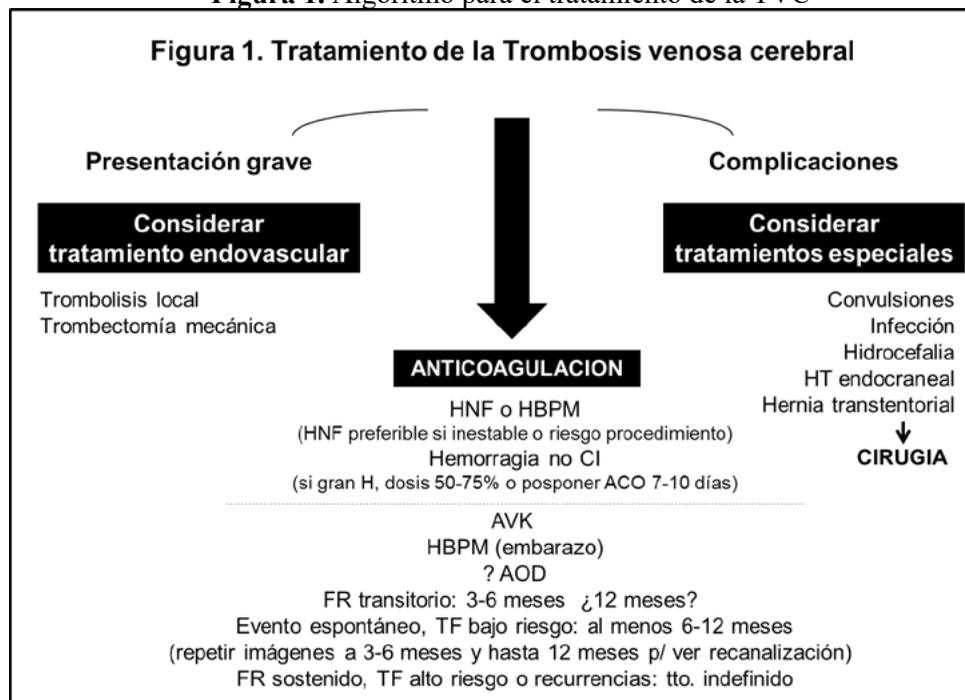
Con respecto a los AOD, un estudio randomizado (RE-SPECT CVT) comparó dabigatrán (150 mg c/12) con warfarina (RIN: 2-3) luego de 15 días de heparina. Se excluyeron pacientes con infección de SNC, trauma encefálico, cáncer activo e incapacidad para deglutir. No hubo recurrencias trombóticas ni diferencias en la recanalización o recuperación funcional. El sangrado mayor fue menos frecuente con dabigatrán (y mayormente digestivo) que con warfarina (mayormente HIC). El estudio EINSTEIN-Jr CVT en niños >6 meses mostró que rivaroxabán tuvo eficacia similar/mayor que warfarina, menos sangrado mayor y más sangrado no mayor. Un metaanálisis reciente, que incluyó 6 estudios, concluyó que los pacientes tratados con AOD (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) tuvieron tasas de recanalización y de recuperación funcional comparables a los tratados con warfarina y una tendencia a menor frecuencia de sangrado mayor. Una guía británica dice que el uso de dabigatrán (1B) y aXa (2C) podría ser considerado en adultos *después de un tratamiento inicial con heparina* así como el de rivaroxabán en menores de 18 años (2B). La tabla 1 resume las sugerencias para el uso de AOD en esta condición.

Tabla 1. Sugerencias para el uso de AOD en pacientes con TVC:

Considerar	TVC con manifestaciones clínicas leves o moderadas. En presencia de HIC, considerar una vez lograda la estabilidad clínica (dificultades para la reversión).
Precaución	TVC asociada a infecciones, neoplasias o trauma de SNC.
Contraindicados	Pacientes con convulsiones (interacción con antiepilépticos: carbamacepina, difenilhidantoína, fenobarbital, ácido valproico). Pacientes con trastornos de conciencia (incapacidad de deglutir).

Prevención secundaria: en pacientes que han sufrido un primer episodio de TVC y que enfrentan situaciones de alto riesgo de recurrencia se sugiere seguir las recomendaciones de las guías de profilaxis del TEV extracraneal. En mujeres con historia de TVC asociada a anovulatorios, embarazo o trombofilia, es razonable indicar profilaxis con HBPM en futuros embarazos y durante el posparto.

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de la TVC



Trombosis venosa esplácica

La TVE incluye: síndrome de Budd-Chiari (SBC), trombosis de la vena porta extrahepática (TVPEH), trombosis venosa mesentérica (TVM) y trombosis de la vena esplénica.

La mayor frecuencia de TVE corresponde a TVPEH seguida de la TVM. En un tercio de los casos hay compromiso múltiple. La transformación cavernomatosa de la vena porta es una complicación principalmente de la TVPEH crónica, si bien en ocasiones puede instalarse muy rápidamente luego de una obstrucción aguda: los fibroblastos transforman el coágulo en un tapón colágeno dentro del cual se desarrollan canales venosos tortuosos.

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 trombo- sis, como sangrado variceal y ascitis por hipertensión portal (SBC, TVPEH). La falla hepática suele asociarse a SBC. El sangrado gastrointestinal es común a la presentación ($\approx 25\%$) y más frecuente en presencia de várices esofágicas, plaquetopenia, cirrosis, necrosis intestinal con isquemia transmural o presencia de enfermedad intestinal inflamatoria. Finalmente, hay formas asintomáticas, de instalación crónica y hallazgo incidental (ej., durante un chequeo tumoral).

El SBC (obstrucción al flujo venoso hepático hepatofugo de las venas suprahepáticas \pm VCI) es infrecuente en occidente (1:1000000). Los factores locales tienen poco impacto en su desarrollo; se asocia fuertemente con estados protrombóticos (hasta 50% NMPC 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 NMPC (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 e hiperesplenismo) y asintomática (hallazgo). El cavernoma de porta suele manifestarse de manera insidiosa y tardíamente: sangrado gastroesofágico, esplenomegalia o plaquetopenia así como ictericia obstructiva en casos con aparición de estenosis biliar (biliopatía o colangiopatía portal).

La TVM tiene una incidencia de 2,7/100000/año, representa 5-15% de todos los eventos isquémicos me-

sentéricos 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 esplénica 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. En TVM el patrón oro es la angioTAC. La RMN se reserva para casos donde el ecodoppler resulta no diagnóstico (SBC) o imposibilidad de realizar angioTAC; también permite visualizar la VCI así como estimar la edad del trombo.

Ante una TVE buscar cirrosis y tumores abdominales. Sin embargo el 50% de los casos presenta otros FR:

- NMPC: 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 dificultoso cuando hay fallo hepático), FVL (más frecuente en SBC), PT20210 (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.

La recurrencia de la TVE no es despreciable: en SBC, TVM y TVPEH en cirróticos es >40%; en TVPEH no cirrótica es de 15-25%. La recurrencia es mayor en ausencia de AC o cuando hay compromiso múltiple, recanalización incompleta, presencia de trombofilia o NMPC. En TVM la recurrencia puede ser muy grave.

Tratamiento

TVE aguda. Se sugiere el uso de HNF o HBPM seguida de AVK (1C) iniciando lo antes posible. La AC 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 AVK al menos inicialmente, hasta completar la profilaxis del sangrado variceal y también en cáncer activo, enfermedad hepática avanzada o plaquetopenia <50000. La tabla 2 resume las contraindicaciones para la AC.

Tabla 2. 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 AC indefinida a fin de evitar el riesgo de cronificación y cirrosis. La presencia de coagulopatía no contraindica la AC aunque el sangrado no es infrecuente.

En TVPEH la AC inmediata previene la progresión del trombo, reduciendo la incidencia de infarto intestinal; deberá mantenerse al menos 3 meses en casos secundarios a cirugía, infección, factor de riesgo reversible o si hay riesgo de sangrado. En caso de no recanalización, extender ACO a 6 meses o indefinida en presencia de FR permanente, en evento espontáneo, con recanalización incompleta y sin aumento del riesgo de sangrado (2C). La oclusión venosa residual produce/agrava hipertensión portal y transformación cavernomatosa. En presencia de trombosis residual algunos recomiendan mantener la AC. En casos asociados a cirrosis la recurrencia de la trombosis portal es muy alta en ausencia de AC, así como es muy elevado el riesgo de sangrado por AC. Deberá considerarse en cada caso el beneficio de la AC indefinida con el objeto de favorecer la recanalización portal y evitar la recurrencia. El Consenso Baveno VII recomienda AC en candidatos a trasplante y en no candidatos con trombosis < 6 meses y obstrucción >50% del lumen de la vena principal. La AC estaría también indicada cuando haya compromiso vena mesentérica y cuando exista un FR persistente (2C). La AC deberá mantenerse al menos 6 meses y hasta la recanalización o hasta el trasplante.

La prevención primaria (de la trombosis portal y de la descompensación hepática) con enoxaparina se ha empleado en enfermedad hepática avanzada pretransplante.

En TVM se recomienda AC indefinida mientras el riesgo de sangrado no esté aumentado.

En casos asociados 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 AC. Con respecto a los AOD, un estudio randomizado en pacientes con TVPEH aguda no neoplásica mostró una alta tasa de resolución de la trombosis con rivaroxabán, sin sangrado mayor, recurrencia o mortalidad. El estudio observacional retrospectivo más grande que comparó dabigatrán, rivaroxabán y apixabán con enoxaparina y warfarina en TVPEH o cirrótica mostró más resolución completa de la trombosis y menos sangrado mayor con AOD. Un metaanálisis reciente, que incluyó 97 estudios, encontró tasas similares de recurrencia trombótica y sangrado mayor entre AOD y AVK. Una guía británica reciente dice que los AOD pueden ser considerados como alternativa a los AVK en TVE. La tabla 3 resume las sugerencias para el uso de AOD en TVE.

Tabla 3. Sugerencias para el uso de AOD en pacientes con TVE:

Contraindicados	Disfunción hepática severa: • Dabigatrán y apixabán: Child-Pugh C • Rivaroxabán: Child-Pugh B y C Insuficiencia renal severa Trombocitopenia severa
Precaución	Cáncer gastrointestinal (riesgo de sangrado, malabsorción) TVM con isquemia intestinal o cirugía (malabsorción) TVE crónica o cavernoma Várices gastroesofágicas Uso de ITK e inhibidores de JAK2 Presencia de AAF
Considerar su uso	TVE en pacientes no cirróticos no neoplásicos TVE incidental

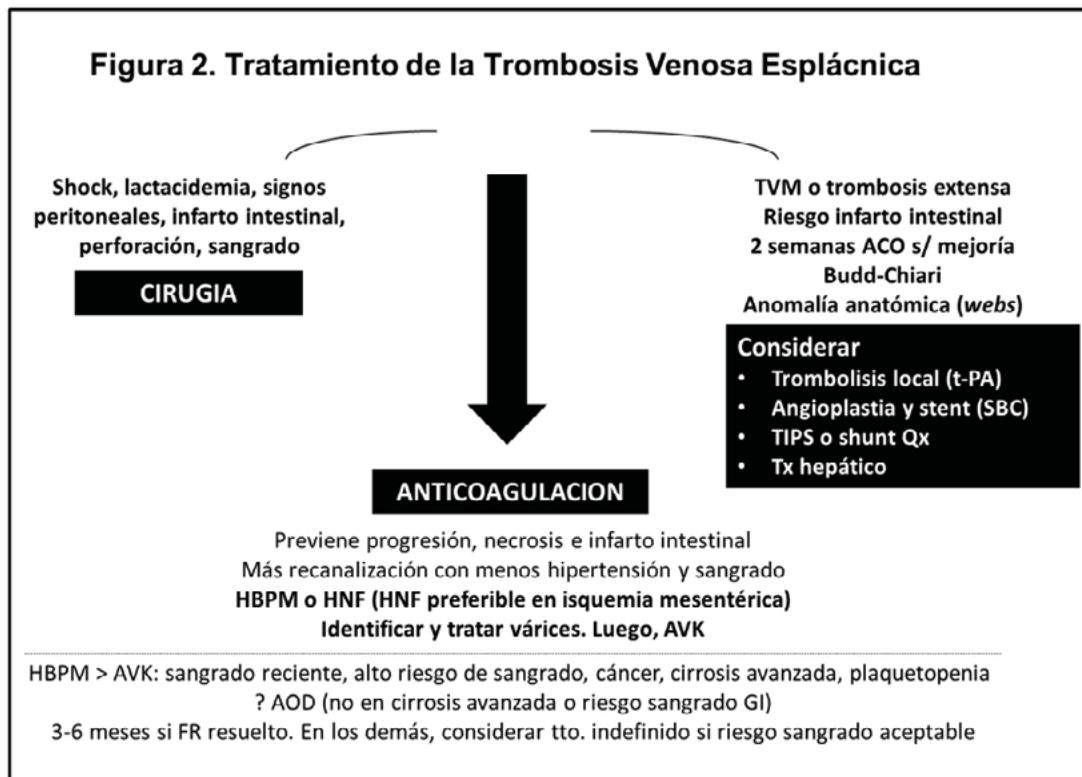
Otros tratamientos:

En ocasiones el deterioro clínico persiste o progresa a pesar de la AC. En esos casos las opciones incluyen: angioplastia ± stent (casos asociados a membrana o alteración anatómica de vena suprahepáticas o VCI) o trombectomía y trombolisis local por catéter (t-PA 1 mg/h por 24 horas). La trombolisis resuelve lo agudo pero no la hipertensión portal que requiere de un shunt portosistémico (TIPS o cirugía) para bajar la presión y aumentar el flujo portal favoreciendo la recanalización. La indicación #1 para TIPS es la presencia de ascitis y de sangrado variceal recurrente y la #2 el fallo o CI para AC o la presencia de obstrucción total persistente. TIPS resuelve la hipertensión y aumenta el flujo portal favoreciendo la recanalización, aunque el menor aflujo hepático puede precipitar una encefalopatía. Post TIPS exitoso con recanalización se considera fútil mantener AC. El trasplante hepático es necesario en 10-20% de los SBC, con sobrevida a 5 años del 80%) (1).

En TVM y cuando haya isquemia transmural con necrosis intestinal, peritonitis o hemorragia, estará indicada la resección quirúrgica del segmento comprometido y/o la descompresión venosa con trombectomía mecánica, trombolisis por catéter o *bypass* mesentero-ovárico y AC posterior (1).

En NMPC considerar la citorreducción y el uso de aspirina.

La figura 2 presenta un algoritmo para el tratamiento de la TVE aguda.



Tratamiento de la TVE crónica. El manejo es menos claro. En las formas crónicas de TVPEH la AC 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.

Tratamiento de la TVE incidental asintomática. La mayoría de estos pacientes tendrá cirrosis o algún factor de riesgo permanente y usualmente es un hallazgo durante la evaluación de un paciente con cáncer. El riesgo de sangrado y de recurrencia trombótica es similar o mayor que el de pacientes con TVE sintomática. La AC resulta eficaz y segura reduciendo 59% el riesgo de sangrado mayor y 67% el de recurrencia

trombótica. Considerar la AC en caso de compromiso venoso extenso o múltiple o en presencia de factores de riesgo. Las guías ACCP 2012 recomiendan AC si la trombosis es aguda o progresiva o en presencia de cáncer activo (2C).

Trombosis de vena renal

La TVR comprende la trombosis de la vena renal principal o sus ramas. Generalmente comienza en pequeñas venas intrarrenales para, posteriormente, extenderse a venas interlobares y venas principales e incluso a vena cava inferior. Es 30 veces menos frecuente que la TVP de MMII. La vena renal izquierda es la más frecuentemente comprometida. En 20-60% de los casos es bilateral. En el 43-65% de los casos se extiende a vena cava inferior. Afecta principalmente a varones de 40-60 años.

Etiología: cáncer renal en 2 de cada 3 casos. El resto se reparte entre síndrome nefrótico, infecciones y patología del retroperitoneo, La nefropatía membranosa (con síndrome nefrótico) tiene 5-60% de incidencia de TVR. Hasta 20% de los casos presentan AAF (presentes en 25% de los casos de nefropatía membranosa). Casos idiopáticos en 10-20%.

Clínica: hay formas agudas, crónicas y asintomáticas. Ocasionalmente debuta con TEP o falla renal. La forma aguda presenta dolor en flanco o en el lomo, hematuria, oliguria, anuria en formas bilaterales. Agrandamiento renal en la TAC, Frecuente compromiso de vena gonadal izquierda: dolor testicular y varicocele (síndrome de congestión pelviana en la mujer). Frecuente extensión a vena cava inferior con edema de MMII.

En el **síndrome KILT** (*kidney and IVC anomaly w/ leg thrombosis*) hay anomalías tales como agenesia de cava y atrofia renal.

En el **síndrome nutcracker** (*cascanueces*) hay compresión de la vena renal izquierda entre la aorta y la arteria mesentérica superior o la columna. Se crea un gradiente de presión proximal-distal a la compresión de lo que resulta dolor en flanco, agrandamiento del riñón izquierdo, hematuria asintomática, varicocele, dispareunia, proteinuria ortostática y dilatación vena gonadal izquierda.

El diagnóstico requiere alta sospecha clínica. Venografía es el patrón oro pero invasiva. De elección, TAC (sensibilidad: 92%) y angioTAC. Identifican agrandamiento renal, y permiten ver los vasos y la patología local acompañante. AngioRMN evita uso de contraste nefrotóxico en falla renal.

Tratamiento: AC con HNF/HBPM con posterior cambio a AVK hasta resolución del cáncer o el cese de la proteinuria nefrótica. Mantener AC mientras cáncer activo, proteinuria o hipoalbuminemia. Hay reportes anecdóticos del uso de AOD: cautela por riesgo de falla renal. Trombolisis o trombectomía en casos seleccionados: compromiso uni o bilateral y falla renal o trombosis en riñón trasplantado. Intervencionismo en caso de anomalías anatómicas. En estos últimos casos, continuar luego con AC. Excepcionalmente se han implantado filtros de vena cava *por encima* de las venas renales.

Profilaxis primaria en síndrome nefrótico: indicada en presencia de algún sucedáneo del riesgo de trombosis (Tabla 4).

Tabla 4. Profilaxis de la trombosis de vena renal en síndrome nefrótico

Cuándo	Cómo
Proteinuria mayor a 5 g/L	HBPM (dosis de profilaxis)
Antitrombina <70%	AVK
Albúmina < 2 g/dL	¿Aspirina en casos leves?
Presencia de trombofilia	
Nefropatía membranosa	

Trombosis de vena cava inferior

Ocurre aproximadamente 1,3% de pacientes hospitalizados y representa el 4-15% de todas las TVP.

Puede ser:

Primaria: idiopática; podría relacionarse con hipertensión arterial y síndrome metabólico.

Secundaria: TVP de MMII con extensión a VCI.

Las TVCa secundarias se dividen en:

- sin obstrucción del flujo de salida: enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis sistémica, anticonceptivos, embarazo, trastornos hormonales.
- con obstrucción al flujo de salida: síndrome de Budd-Chiari, anomalías de VCI, compresión extrínseca por masa o fibrosis retroperitoneal, hematomas, absceso o quistes hepáticos gigantes sobre VCI.

Factores de riesgo: locales: anomalías de VCI o compresión.
 Cáncer (renal, hepatocarcinoma, adrenocortical, metástasis ganglionares regionales)
 Anticonceptivos y terapia de reemplazo hormonal
 Embarazo
 Infección
 Cirugía
 Pancreatitis
 Trombofilias
 HPN

Las malformaciones congénitas de la VCI son infrecuentes (0,3-0,6%) y su prevalencia aumenta al 2% si hay malformación cardíaca simultánea. Afecta a hombres entre 30-40 años y están ubicadas generalmente en el segmento intrahepático, con un alto riesgo de trombosis (60%). Los casos de aberrancia de VCI representan el 5-16% de las TVP. Puede ser asintomática, por desarrollo de colaterales (azigos, hemiazigos, portal), para contrarrestar una estenosis.

Clinica

Varía según el nivel al que se presente la trombosis:

- asintomáticos
- sintomáticos (50%): edema de MMII, dilatación superficial de venas abdominales, dolor en hemiabdomen inferior, síndrome nefrótico, hepatomegalia, insuficiencia cardíaca y TEP (mayor incidencia que la TVP de MMII)
- flegmasia cerúlea dolens (si la trombosis compromete VCI y ambas venas Iliacas y femorales en forma simultánea, sin desarrollo de colaterales)

Diagnóstico

Venografía (patrón oro); alta sensibilidad; define rápidamente el tratamiento si es requerido.

Ecografía: el hábito corporal y la presencia de gas abdominal la dificultan; no identifica anomalías de VCI.

TAC: alta sensibilidad; evalúa ubicación y extensión del trombo y anomalías abdómino-pélvicas.

RNM: define mejor el trombo y eventuales anomalías vasculares en relación a la TAC. Útil para seguimiento evolutivo y respuesta al tratamiento.

Tratamiento

Pacientes sin anomalías vasculares:

- AC: HNF o HBPM seguidas de AVK por al menos 6 meses. Tratamiento indefinido (cáncer, trombofilias de alto riesgo)
- medias de compresión gradual.
- tratamientos invasivos: en pacientes seleccionados, con evolución tórpida: trombectomía mecánica, trombolíticos sistémicos, trombolíticos transcater regional, angioplastia con stent (estenosis residual y oclusión crónica de VCI).

Pacientes con VCI aberrante sin otra alteración o factor predisponente: AC oral crónica (factor de riesgo permanente).

Evolución

6% de pacientes con ACO lograrán resolución del trombo a los 10 días de tratamiento.

40% de pacientes presentan progresión del trombo a pesar del tratamiento anticoagulante.

Complicaciones: síndrome posttrombótico: 90%, claudicación venosa: 45%, TEP: 30%, úlcera venosa: 15%.

Mortalidad: 2 veces > que TVP de MMII.

Seguimiento: RNM.

Pronóstico: en relación a la afección subyacente que causó la trombosis, los pacientes con gran carga trombótica tiene un riesgo significativo de morbi-mortalidad relacionada a trombosis y aumento del riesgo de retrombosis.

Trombosis venosa ovárica

La TVO es infrecuente con una incidencia de 0.002% a 0.18%. Está en estrecha relación con el embarazo (0.05-0.17% de los embarazos y 1 cada 600-2000 partos). Rara en etapa precoz de la gestación, es más frecuente en el posparto inmediato. Más frecuente post cesárea (0.2-2%), es excepcional en parto vaginal (0.01%), aunque puede producirse en caso de parto vaginal complicado. La fisiopatología incluye hipercoagulabilidad gestacional, ectasia venosa ovárica e injuria endotelial por invasión bacteriana: la TVO se asocia a infección (2/3 presenta evidencia de endometritis) y, en hasta la mitad de los casos, a trombofilia (en especial PT20210).

Otras condiciones donde puede presentarse: enfermedad pelviana inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugías abdominales/pélvicas recientes, cáncer (ovario, páncreas, hepático), aborto inducido, preeclamsia, estimulación ovárica, radioterapia pélvica. Hay casos idiopáticos extremadamente raros (investigar trombofilia). El diagnóstico incidental se produce en pacientes con cáncer sometidos a histerectomía total o salpingo-ooforectomía bilateral.

Las venas ováricas tienen comunicación directa con el sistema profundo: la derecha con la VCI y la izquierda con la vena renal. En más del 70% de los casos la TVO compromete el lado derecho, ya que la vena es más larga, ofrece más probabilidad de compresión y carece de válvulas. En 11-14% es bilateral.

La clínica puede ser insidiosa e inespecífica. Característicamente se tratará de una púerpera que comienza con fiebre 2-15 postparto (pico D2-6; 90% antes del D10). La tríada característica incluye fiebre sin foco (80%), dolor pelviano (66%) y masa palpable parauterina (generalmente derecha) con forma de cuerda o salchicha (50%). Otros síntomas inespecíficos incluyen anorexia, náuseas, vómitos, íleo.

- Pensar en TVO ante una embarazada/púerpera con fiebre y dolor abdominal que ha recibido antibióticos por 48-72 hs sin mejoría.
- Las complicaciones incluyen progresión del trombo a VCI y vena iliaca, TEP (3-33%), tromboflebitis séptica, embolia séptica e infarto ovárico. La mortalidad es del 4%. La recurrencia se observa en 6-10% (usualmente casos de neoplasia).

En cuanto al diagnóstico, la ecografía tiene baja sensibilidad (55%) debido a gases y asas de intestino. TAC es de elección (sensibilidad: 100%, especificidad: 99%) así como la RMN (sensibilidad: 92%, especificidad: 100%) ya que permiten evaluar patología concomitante.

El diagnóstico diferencial incluye: torsión ovárica, endometritis, absceso tubario, hematoma del ligamento ancho, apendicitis aguda, pielonefritis aguda, nefrolitiasis.

El tratamiento requiere antibióticos y AC. La AC sigue las mismas pautas que para la TVP de MMII con HNF/HBPM inicialmente y luego AVK por al menos 3 y hasta 6-12 meses. Se ha sugerido repetir la TAC a los 3 meses para definir la continuidad o la suspensión. En casos individuales (neoplasia, trombofilia) considerar extender la duración. En cuanto a los AOD, su uso no está autorizado durante embarazo y lactancia. Trombectomía, filtro en VCI o ligadura venosa se han utilizado en casos puntuales ante imposibilidad de anticoagular o fallo con TVO persistente. El hallazgo incidental usualmente no requieren tratamiento, excepto extensión a VCI o evidencia de TEP.

El seguimiento se hace con TAC. Puede ocurrir resolución espontánea. Con tratamiento la recanalización es >90% (HBPM) y entre 55-70% (AC oral).

La recurrencia en un embarazo futuro es baja. Podría considerarse profilaxis en mujeres con trombofilia o estado protrombótico persistente.

Trombosis venosa retiniana

Predomina en >65 años siendo muy infrecuente por debajo de los 40 años. Es la segunda causa más frecuente de daño vascular de la retina y una causa importante de pérdida de la visión.

- Puede involucrar la vena central o las ramas.
- El compromiso de la vena central se caracteriza por la pérdida brusca y no dolorosa de la visión de un ojo. Se debe a la trombosis en cercanía de la lámina cribosa del nervio óptico como se observa en 5% de los glaucomas.
- El compromiso de las ramas es 4 veces más frecuente. En estos casos el deterioro visual es más solapado ya que se compromete la visión periférica y pueden pasar semanas hasta que sea notado.
- A su vez, la angiofluoresceinografía permite clasificarlas en isquémicas (cuando la retina presenta >10 áreas discales de no perfusión) que tiene peor pronóstico visual, y no isquémicas.
- Puede recurrir en el mismo ojo (1-4%) o en el contralateral (3-12%).

En cuanto a qué buscar, la TVRet hoy es considerada un indicador de riesgo vascular, siendo frecuente encontrar factores de riesgo tradicionales: HTA (65%), dislipemia (35%), diabetes (15%) y tabaquismo. Los factores locales son fundamentales: además de la retinopatía hipertensiva, en 5-50% de los casos presentarán glaucoma.

En cuanto a los factores hematológicos de riesgo, como hiperviscosidad (NMPC, paraproteinemias) y trombofilias explican apenas una minoría de casos. El papel de las trombofilias es controvertido y en última instancia, su impacto es débil, con la posible excepción de los AAF y, tal vez, la HHcy. Las trombofilias no deben buscarse de rutina, pudiendo considerarse en <45 años sin otros FR.

La evolución dependerá del grado de hipoxia retinal. Por ello es peor cuando se compromete la vena central. Los mediadores que se liberan inducen edema macular, neoformación de vasos y glaucoma neovascular. Los neovasos con frecuencia se rompen y ocasionan hemorragia retinal que compromete la visión residual.

El tratamiento actual NO pasa por el hematólogo. La AC ha devenido en algo excepcional a partir de que se dispone de antiangiogénicos que frenan la neovascularización. La fotocoagulación láser es útil para limitar la hemorragia. Aspirina tiene lugar en el tratamiento dada la presencia frecuente de FR vascular. En cuanto al uso de AC para mejorar la agudeza visual, hay una recomendación *en contra* de su uso. En casos puntuales se ha utilizado HBPM en dosis terapéuticas por 1-3 meses: trombosis grave y reciente (vena central, <15-30 días), paciente joven sin causa local y presencia de algún FR (ej., antifosfolípidos con perfil de alto riesgo).

Bibliografía

- Bertolletti 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.
- Candeloro M, Valeriani E, Monreal M et al. Clinical course and treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2023; 21(6): 1592-1600.
- Candeloro M, Valeriani E, Monreal M et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: an individual patient data meta-analysis. *Blood.* 2022; 6(15): 4516-4523.
- Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(10): 1918-1931.
- Elkrief L, Payancé A, Plessier A et al. Management of splanchnic vein thrombosis. *J Hep Rep.* 2023; 5(4): 100667.
- Covut F, Kewan T, Perez O et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin and enoxaparin in ovarian vein thrombosis. *Am J Ther.* 2021; 28(2): e260-e263.
- Lenz CJ, Wysokinski WE, Henkin S et al. Ovarian vein thrombosis: incidence of recurrent venous thromboembolism and survival. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(5): 1127-1135.
- Riat R, Gomez K. Addendum to guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites (Br. J. Haematol. 2012; 159: 28-38): use of direct oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 2022; 198(1): 46-49.
- Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5(2): 265-277.
- Ross O, Pourmoussa A, Batech M, Sim JJ. Characteristics of patients diagnosed with renal vein thrombo-

- sis and glomerulopathy: a case series. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49(2): 285-293.
- Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR et al. Venous Thrombosis in Unusual Sites: A practical review for the Hematologist. *Eur J Haematol*. 2019; 102(1): 53-62.
 - Shi W, Dowell JD. Etiology and treatment of acute inferior vena cava thrombosis. *Thromb Res*. 2017; 149: 9-16.
 - Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005; 352(17):1791-1798.
 - Valeriani E, Di Nisio M, Riva N et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2021; 137(9):1233-1240.
 - Valeriani E, Di Nisio M, Riva N et al. Anticoagulant treatment for splanchnic vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2021;121: 867-876.

Hemofilia adquirida



Coordinadores:

Chuliber, Fernando
fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

Sánchez Luceros, Analía
sanchezluceros@gmail.com

Autores:

Altuna, Diana
Beligoy, Luis
Fassi, Daniel
Fondevila, Carlos
Gallo, María del Carmen
Giordano, Antonella
Giumelli, Carla
Goglid, Silvina
Maneyro, Alberto
Noya, Laila
Privitera, Verónica
Romero, María Lucila
Schwalb, Graciela
Villagra Iturre, Maximiliano
Wittmund, Laureana
Xavier, Luis

Declaración de conflictos de interés:

Fernando Chuliber declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk por concepto de conferencias en las que ha participado. Analía Sánchez Luceros declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk por concepto de actividad educativa en la que ha participado. Diana Altuna declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk por concepto de una actividad educativa. Luis Beligoy declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Pfizer, Pint Pharma y Roche por concepto de actividades educativas en las que ha participado. María Lucila Romero declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Pfizer, Bayer y Novonordisk por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	391
Diagnóstico	391
Tratamiento	392
Pronóstico y seguimiento	394
Comentarios finales.....	395

Abreviaturas

FVIII:	Factor VIII
FIX:	Factor IX
TP:	Tiempo de protrombina
TTPa:	Tiempo de tromboplastina parcial activado
VWD:	Enfermedad de von Willebrand
AVWS:	Enfermedad de von Willebrand adquirida
rFVIIa:	Factor VII recombinante activado
aPCC:	Concentrado de complejo protrombínico activado
FVIIIa:	Factor VIII activado

Introducción

La hemofilia adquirida es una enfermedad hemorrágica potencialmente mortal y rara causada por autoanticuerpos neutralizantes -inhibidores- dirigidos al factor VIII (FVIII) que se presenta tanto en mujeres y hombres, de todas las edades, sin historia previa de sangrado. Un grupo de estudio ha estimado un discreto incremento en la incidencia a 6 casos por millón por año, posiblemente debido al mayor reconocimiento de la enfermedad. Se observan dos picos de incidencia, uno asociado al embarazo y otro en personas mayores de 60 años. La edad media al diagnóstico es 70 años.

Un 50% de los pacientes tienen enfermedades concomitantes, más frecuentemente autoinmunes y neoplasias. Alrededor de 5% de los casos ocurren en relación con el embarazo, generalmente post-parto.

Los autoanticuerpos en esta enfermedad, principalmente IgG1 e IgG4 (> 90% de los pacientes), son policlonales y reconocen epítopes en los dominios A2, A3 y C2 del FVIII, interfiriendo con su interacción con el FIX, fosfolípidos y VWF. La actividad residual del FVIII es < a 1% en más del 50% de los pacientes y < a 5% en el 75%.

Diagnóstico

En hemofilia adquirida son frecuentes las demoras diagnósticas. Existen varias explicaciones para que esto ocurra, y la baja sospecha diagnóstica es una de las de mayor peso. Por este motivo, es muy importante la difusión de la enfermedad y el entrenamiento de los profesionales de salud, en especial de los médicos clínicos, emergentólogos y generalistas, para su detección.

Manifestaciones clínicas

En hemofilia adquirida las manifestaciones hemorrágicas suelen ser espontáneas (70,3%) y severas (77,4%) según datos del registro europeo EACH2 (European Acquired Haemophilia Registry). Además, en ocasiones se arriba al diagnóstico por hemorragias secundarias a desafíos hemostáticos. En los distintos registros las hemorragias reportadas más frecuentes fueron las cutáneas, mucosas y las musculares. En menor medida, se registraron sangrados retroperitoneales, urinarios, digestivos y en SNC. En el registro español los sangrados más frecuentes fueron: muco-cutáneos (68,9%), musculares (31,1%), urinario (16,7%), digestivo (12,1%) y retroperitoneal (9,8%). En hemofilia adquirida los hematomas cutáneos extensos son característicos. La baja proporción de hemartrosis la diferencia de la hemofilia congénita.

Pruebas de laboratorio

El hallazgo de un TTPa prolongado aislado en un paciente sangrante es un rasgo distintivo de la hemofilia adquirida. La sensibilidad del TTPa es muy alta en esta patología y, habitualmente, la alteración es marcada. El TP no se altera por el efecto inhibitor del FVIII. En el gráfico 1 se detallan los pasos diagnósticos.

El paso crucial en el diagnóstico es la detección del inhibidor de FVIII mediante un ensayo de mezcla con plasma normal basal (mezcla inmediata) y luego de una incubación de dos horas a 37 °C (mezcla post-incubación). La incubación es esencial, debido a que el inhibidor de FVIII es tiempo y temperatura dependiente. El diagnóstico se basa en demostrar que la mezcla no corrige (efecto inhibitor) y que la no corrección se magnifica luego de la incubación. El diagnóstico se confirma con la titulación del inhibidor y la determinación del FVIII residual. Se recomienda la titulación del inhibidor con las técnicas Bethesda, Bethesda modificada (Nijmegen) o ELISA. En el registro español la mediana de título de inhibidor fue de 16 unidades bethesda (UB), con un RIC de 5,5-42,4. En hemofilia adquirida la disminución del FVIII es pronunciada. En el registro EACH2 se detectó una mediana de actividad de FVIII de 2% (RIC 1-5). La correlación entre el nivel residual de FVIII y las manifestaciones hemorrágicas no es buena debido a que la inhibición en hemofilia adquirida no es lineal (cinética tipo 2).

Estudios etiológicos

En alrededor de la mitad de los casos es posible detectar un agente etiológico. En las mujeres en edad fértil es indispensable descartar el embarazo. Los hallazgos clínicos son determinantes para guiar el estudio etiológico en los casos de hemofilia adquirida asociada a colagenopatías o neoplasias. Es de buena práctica realizar el rastreo oncológico recomendado para la edad.

Diagnósticos diferenciales

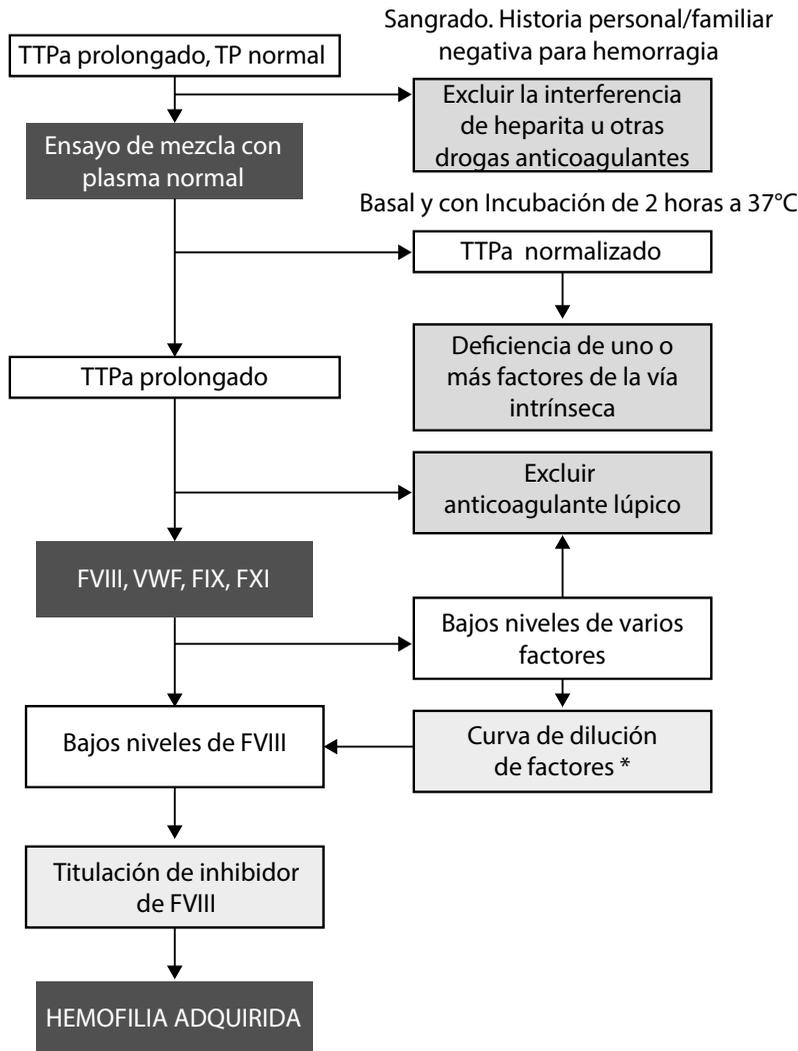
En presencia de TTPa prolongado se deberá diferenciar desde el punto de vista clínico y de laboratorio: VWD, AVWS, hemofilia congénita, anticoagulante lúpico, presencia de heparina no fraccionada o enoxaparina.

Recomendación en diagnóstico

El estudio de la hemofilia adquirida debe iniciarse con la determinación de TTPa y el ensayo de mezcla con plasma normal (basal y con incubación de dos horas a 37°C). Recomendación **2A**

Para la confirmación diagnóstica de hemofilia adquirida se recomienda la determinación de la actividad del FVIII y la titulación del inhibidor por las técnicas de Bethesda, Bethesda modificado (Nijmegen) o ELISA. Recomendación **2A**

Gráfico 1. Diagnóstico de hemofilia adquirida



Adaptado de Coppola A y col. Blood Transfus. 2022

* Ante la presencia de niveles bajos de varios factores, las curvas de dilución del factor pueden ser útiles. La detección de curvas no paralelas en múltiples factores sugerirá la presencia de una interferencia. Por el contrario, curvas de dilución paralelas con niveles bajos de factor VIII acercará el diagnóstico de hemofilia adquirida (si es que previamente se descartó deficiencia mediante ensayo con plasma normal)

Tratamiento

El tratamiento de la hemofilia adquirida cuenta con dos pilares: la terapia hemostática y la erradicación del inhibidor

Tratamiento hemostático

El estándar de tratamiento para los pacientes que presentan hemorragias con significado clínico son los agentes *bypasseantes*: el rFVIIa y los aPCC. La decisión de inicio de terapia hemostática es clínica y no depende de los niveles de FVIII o títulos del inhibidor. Cuando está indicado, el agente *bypasseante* se debe iniciar de forma urgente. Las dosis sugeridas son de 90 ug/kg de rFVIIa cada 2-3 horas inicialmente, y 50-100 UI/kg cada 8-12 horas de aPCC (máximo 200 UI/kg/día). La baja incidencia y heterogeneidad de la enfermedad dificulta la obtención de evidencia de calidad sobre la existencia de ventajas o beneficios de uno sobre otro. Hasta el momento, la recomendación de los agentes *bypasseantes* se basa en datos de registros y series de casos (con datos analizados en meta-análisis), y en la opinión de expertos. La eficacia en el control del sangrado es superior al 90% según la información disponible. Se sugiere mantener el tratamiento hasta alcanzar el control del sangrado. Usualmente serán 24 a 72 hs. Algunos sitios donde el sangrado sea particularmente peligroso (SNC, piso de boca, retroperitoneo) pueden ameritar un tratamiento más prologado. Las dosis de los agentes *bypasseantes* pueden espaciarse respecto a la dosis inicial conforme a la evolución del paciente. Los agentes *bypasseantes* aumentan el riesgo de trombosis venosas y arteriales. No hay estudios que hayan comparado ambos agentes.

Para el manejo inicial, en ausencia de disponibilidad de alguno de los agentes *bypasseantes*, se han usado otros tratamientos. La respuesta a la desmopresina es pobre. Los concentrados de FVIII son menos efectivos que los agentes *bypasseantes*. Los pacientes con un título de inhibidor menor a 5 UB pueden ser tratados con altas dosis de concentrado de FVIII (bolo de 200-300 UI seguido de infusión continua de 4-14 UI/kg/día). Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico y épsilon-aminocaproico) pueden utilizarse combinados a otras terapias en los pacientes con sangrado de mucosas o como agentes únicos si los sangrados de mucosas son menores.

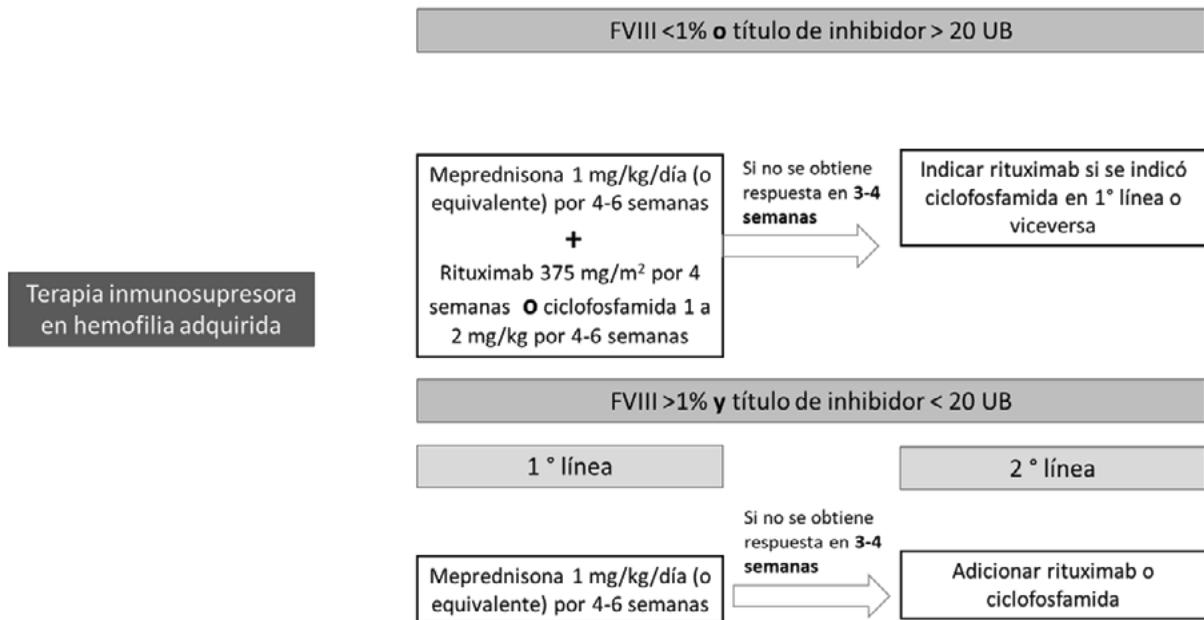
Recomendaciones sobre terapia hemostática

Iniciar terapia hemostática de forma urgente si el sangrado tiene significado clínico. Recomendación 2A
Los agentes <i>bypasseantes</i> son de primera elección en hemofilia adquirida. Recomendación 2A
Evitar en lo posible los procedimientos invasivos mayores o cirugías. En caso de ser necesario, es mandatorio realizar terapia hemostática. Recomendación 2A
Los antifibrinolíticos pueden ser de utilidad, especialmente en los pacientes con sangrado en mucosas. Evitar su uso en hematuria. 2A

Terapia de erradicación del inhibidor

Todos los pacientes con hemofilia adquirida deben recibir inmunosupresión como terapia de erradicación. En el gráfico 2 se muestra la propuesta de manejo de las Recomendaciones Internacionales de 2020 considerando los niveles de FVIII y de título de inhibidor. Es muy relevante evaluar cada caso en particular considerando la fragilidad del paciente debido a la alta proporción de pacientes añosos y los efectos adversos de las terapias. Esta consideración tiene en cuenta la morbi-mortalidad asociada a las consecuencias de la inmunosupresión. En los pacientes añosos y/o frágiles considerar realizar monoterapia con corticoides independientemente de los niveles de FVIII e inhibidor. La hemofilia adquirida asociada al embarazo en ocasiones resuelve sin terapia de erradicación. En el embarazo/lactancia los fármacos más seguros son los corticoides. En la mayoría de los casos se utilizan como monoterapia. Se debe evitar la ciclofosfamida. Rituximab, azatioprina o ciclosporina debe utilizarse con mucha precaución.

Las terapias de tercera línea no están bien establecidas. Micofenolato, tacrolimus y azatioprina son opciones. El tratamiento de la causa desencadenante de hemofilia adquirida, cuando está presente, es de vital importancia para el control de la enfermedad.

Gráfico 2. Terapia inmunosupresora de 1ª y 2ª línea

Adaptado de Tiede A, y col. Haematologica. 2020

Recomendaciones sobre terapia inmunosupresora

Se recomienda inmunosupresión en todos los pacientes con hemofilia adquirida. Se sugiere precaución en los pacientes frágiles. Recomendación 2A
Se recomienda terapia de 1º línea combinada (corticoides + ciclofosfamida o rituximab) si el FVIII < 1% o el inhibidor > 20 UB. Recomendación 2A
Se recomienda monoterapia con corticoides si el FVIII > 1% y el inhibidor < 20 UB. Recomendación 2A
No se recomienda inmunoglobulina G EV. Recomendación 2A

Tratamiento hemostático de rescate en el paciente no respondedor

El emicizumab, un anticuerpo monoclonal biespecífico que imita la función procoagulante FVIIIa al unirse al factor IX activado y al factor X, está autorizado por la ANMAT para profilaxis de sangrado en pacientes con hemofilia A congénita con y sin inhibidores. Más recientemente, varios reportes han descrito el uso fuera de prospecto en pacientes con hemofilia adquirida.

Aunque sin recomendaciones precisas, se ha usado en hemofilia adquirida para profilaxis o tratamiento de hemorragias recurrentes en pacientes con mala respuesta a la terapia de erradicación del inhibidor debido a sus ventajas farmacocinéticas. También se la ha utilizado en pacientes con sangrado sin respuesta adecuada con agentes *bypasseantes*. Emicizumab incrementa el riesgo de trombosis. Por tal razón, los niveles endógenos de FVIII deben ser monitoreados con métodos específicos y la terapia debe suspenderse cuando se alcance el 50%.

El susoctocog alfa (FVIII porcino recombinante) es una alternativa en la terapia hemostática aunque no está disponible en Argentina.

Pronóstico y seguimiento

La hemofilia adquirida es una enfermedad con una alta mortalidad. En el registro EACH2 el 67,9% de los pacientes incluidos permanecían vivos al final del seguimiento. Del total de los pacientes, el 6,4% fallecieron por hemofilia adquirida, la mitad de los casos por sangrado fatal y la otra mitad por complicaciones de la inmunosupresión.

Respecto al control de sangrado, en el registro EACH2 la demora en el diagnóstico fue el único factor de pobre respuesta al tratamiento hemostático. El advenimiento de los tratamientos *bypasseantes*, al limitar la

mortalidad por sangrado, ha permitido mejorar la sobrevida inicial, permitiendo observar que, a pesar de que la mortalidad por sangrado en los registros recientes es menor, la asociada a infecciones secundarias a inmunosupresión se ha transformado en un factor decisivo en las decisiones de tratamiento.

En el registro EACH2 los predictores de mortalidad fueron: edad avanzada, hemoglobina baja al diagnóstico, enfermedad maligna y falla a la terapia inmunosupresora.

La tasa de remisión completa (RC), definida con un nivel de FVIII >50% e inhibidor indetectable, oscila entre el 72 y el 84% según los distintos registros. Los niveles de FVIII y de inhibidor son factores predictores de RC.

La tasa de recaída luego de RC no es alta en los reportes: 7% en el registro español y 18 % en el registro europeo. En el primero de ellos, la mediana a la recaída fue de 13 meses (RIC 2-32)

Inicialmente, el control más relevante es el clínico, ya que el cese del sangrado es el objetivo primordial, y los niveles residuales de FVIII no tienen buena correlación con el sangrado. En las primeras 6 semanas de tratamiento se sugiere que se realicen al menos dos determinaciones de FVIII por semana en los pacientes internados y una en los ambulatorios. La titulación de inhibidor debe realizarse de acuerdo a la disponibilidad, pero es indispensable para definir la RC y relevante ante la modificación de los esquemas de inmunosupresión o sospecha de recaída. Luego de alcanzar la RC, se recomienda un monitoreo mensual de FVIII por 3 meses, luego cada 2-3 meses hasta cumplir el año, para luego seguir el monitoreo cada 6 meses.

Comentarios finales

- El diagnóstico temprano es crucial. Para ello es indispensable tener presente la hemofilia adquirida como causa de sangrado y difundir su conocimiento entre los profesionales de la salud.
- La hemofilia adquirida tiene un alto riesgo de moribi-mortalidad por sangrado. El control de la hemorragia es un objetivo primordial
- Erradicar el inhibidor en todos los pacientes. La biterapia aporta beneficio con títulos altos de inhibidor
- Minimizar injurias y maniobras invasivas. Evitar aspirina y AINES
- Investigar patología subyacente.

Bibliografía

- Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol.* 2015;81:36-44.
- Franchini M, Marano G, Cruciani M y col. Advances in managing rare acquired bleeding disorders. *Expert Rev Hematol.* 2020;13:599-06.
- Tiede A, Wahler S. The rising incidence of acquired haemophilia A in Germany. *Haemophilia.* 2021;27:e466-68.
- Knoebl P, Marco P, Baudo F y col. EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012;10:622-31.
- Collins P, Baudo F, Knoebl P y col. EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012;120:47-55.
- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A y col. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012;120:39-46.
- Arias M. Actualización en diagnóstico inhibidor de factor VIII. *Hematología.* 2016;20:174-79.
- Mingot-Castellano ME, Pardos-Gea J, Haya S y col. Management of acquired hemophilia A: results from the Spanish registry. *Blood Adv.* 2021;5:3821-29.
- Sun B, Xue F, Feng Y y col. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China. *Br J Haematol.* 2019;187:653-65.
- Pardos-Gea J, Fernández-Díaz N, Parra R y col. Diagnostic delay in acquired haemophilia: Analysis of causes and consequences in a 20-year Spanish cohort. *Haemophilia.* 2018;24:e163-66.
- Tiede A, Collins P, Knoebl P y col. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020;105:1791-01.

- Coppola A, Franchini M, Tripodi A y col. Acquired haemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding. *Blood Transfus.* 2022;20:245-62.
- Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD011907.
- Pasca S, Zanon E, Mannucci PM, Peyvandi F. Emicizumab in acquired hemophilia A: pros and cons of a new approach to the prevention and treatment of bleeding. *Blood Transfus.* 2023 Feb 7. Epub ahead of print.
- Chuliber F, Sánchez Luceros A, Romero ML y col. Acquired Hemophilia in Argentina: A Multicentric Study [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4 (Suppl 1).