

HEMATOLOGIA

ARGENTINA

SUPLEMENTO 1

Controversia en Hemostasia y Trombosis



VOLUMEN 11

DICIEMBRE DE 2007

HEMATOLOGIA

ARGENTINA

SUPLEMENTO • DICIEMBRE • 2007

CONTENIDO

Introducción <i>David Luís Xavier</i>	5
Anticoagulación en Pacientes con Foramen Oval Permeable <i>José M Ceresetto</i>	6
Capítulo de controversias en Hemostasia y Trombosis: Tromboflebitis superficiales <i>Daniel Fassi</i>	12
Tratamiento Antitrombótico de la Fibrilación Auricular No Valvular en el Anciano <i>Carlos G. Fondevila</i>	16
Oclusión VasculAr Aguda de Retina <i>Cecilia Colorio</i>	22
Enfermedad de la Aorta Torácica. Clínica y Terapéutica <i>Verónica Cortés Guerrieri</i>	27
Anticoagulación Oral en Síndromes Coronarios Agudos <i>María del Carmen Gallo</i>	30
Seguridad y Eficacia del Tratamiento con Aspirina, Clopidogrel en las Angioplastias con Stent en Pacientes que tienen Indicación de Anticoagulación Orales	34
Fe de Erratas <i>Suplemento 1. Tromboprolifaxis</i>	38
REGLAMENTO DE PUBLICACIONES	39

Introducción

Dr. David Luís Xavier



SUPLEMENTO DE LA REVISTA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGIA

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 5
Diciembre, 2007

Servicio de Hematología, Hospital de Clínicas - UBA

En la toma de decisiones y conductas terapéuticas en pacientes en las que el médico hematólogo debe realizar una Terapia Antitrombótica generalmente podemos recurrir a las guías basadas en la evidencia de la A.C.C.P. En ellas encontramos las recomendaciones de alto impacto, hasta llegar a las de menor consenso.

En este suplemento, veremos distintas situaciones en el manejo de los cuadros trombo-embólicos, ya sean venosos y/o arteriales, donde no existe un consenso y guías basadas en la evidencia que tengan una recomendación de alto impacto, y sí tenemos estudios observacionales, ensayo clínico, metanálisis con evidencias y recomendaciones de menor grado.

Uno de los capítulos es como prevenir la re-estenosis en las angioplastias con Stent en pacientes que tienen indicación de anticoagulantes orales. Estas se evalúan de acuerdo a trabajos randomizados para saber cual es la mejor combinación con los agentes antiplaquetarios.

Otro tema que es motivo de controversia es la anticoagulación en pacientes con foramen oval permeable, y la conducta que debemos tomar en los que presentaron ACV. No hay respuesta de cual es el mejor tratamiento, pero sí veremos un minucioso análisis de la conducta a seguir, a la luz de estudios recientes con distinto nivel de evidencia.

Una entidad clínica frecuente en la práctica médica es la Trombosis Venosa Superficial. Las dudas que se

plantean en esta entidad están en relación a factores predisponentes, diagnóstico, y cuál es el mejor tratamiento.

Sabemos que los ancianos constituyen la población que más se beneficia en profilaxis primaria, mediante el tratamiento antitrombótico de la Fibrilación Auricular No Valvular, pero se deben evaluar las distintas situaciones de riesgo potencial como veremos en el desarrollo de este capítulo.

Una consulta muy frecuente al hematólogo es la Oclusión Vascular Aguda de Retina y veremos que enfoque se toma ante una Oclusión Venosa o una Arterial.

La Enfermedad de la Aorta Torácica como causa conocida de ACV Isquémico y de embolia periférica tiene una prevalencia significativa de eventos, lo que obliga a un completo estudio y una adecuada terapéutica.

En los Síndromes Coronarios Agudos se plantean distintos enfoques de acuerdo se trate de un Evento Coronario Agudo, de prevención primaria o prevención secundaria. Veremos las distintas recomendaciones a la luz de los últimos conocimientos para el manejo de estos pacientes.

Todos estos capítulos que se desarrollan a continuación plantean, muchos de ellos, controversias que son muy bien desarrolladas y nos dan un enfoque actualizado que puede servir de guía en el manejo de los pacientes.

Anticoagulación en Pacientes con Foramen Oval Permeable

Dr José M Cerasetto

Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires



**SUPLEMENTO
DE LA REVISTA
DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA**

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 6-11
Diciembre, 2007

La conducta frente a un paciente con un ACV criptogénico con Foramen Oval Permeable (FOP) es motivo de controversia. Aún hoy la comunidad médica no tiene una respuesta clara sobre cuál es el mejor tratamiento ante esta población característicamente joven que, cual espada de Damocles, potencialmente se expone para el resto de su vida a un nuevo evento isquémico con consecuencias devastadoras.

1) INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Definimos como FOP a la persistencia de un defecto embrionario en el septum interauricular, que genera un shunt entre la aurícula derecha e izquierda. Este mecanismo permitiría, eventualmente, el pasaje de un coágulo desde el circuito venoso directamente hasta el sistema arterial, generando la llamada “embolia paradójal”. La comunicación entre las dos aurículas es un evento fisiológico en la etapa embrionaria del desarrollo como consecuencia de la ausencia de fusión del septum primun sobre el septum secundum en la pared auricular. Normalmente este shunt fisiológico de derecha a izquierda se cierra al nacer por el aumento de presión en la aurícula izquierda pero recién en el 2º año de vida se produce la fusión definitiva de la pared auricular. Sin embargo para la 3º década de vida más de un tercio de la población general mantiene el foramen permeable por lo que su persistencia podría hasta considerarse como una variable anatómica normal.

En estudios de autopsias el 35% de los menores a 30 años tienen un FOP, con un diámetro promedio de 5 mm. Con los años y posiblemente al aumentar la presión en el ventrículo izquierdo (HTA con hipertrofia del VI) la presencia del FOP se reduce al 20-25% de

la población. Estos datos de autopsias se correlacionan con estudios “en vivo” hechos con ecocardiograma transesofágico (ETE), en que se detectan hasta en el 25% de voluntarios asintomáticos un FOP. Existen otras alteraciones de la pared auricular como el aneurisma del septum que se ven con menos frecuencia, en el 2% de la población. Sin embargo la asociación aneurisma + FOP parecería aumentar sensiblemente el riesgo embólico.

La relación entre estos trastornos anatómicos de la pared auricular y la posibilidad de que un trombo venoso alojado en los miembros inferiores pase al circuito arterial provocando un evento isquémico cerebral es poco frecuente, y fue descrita por primera vez en 1877 cuando se la definió como “embolia paradójal”. Todos hemos leído sobre este catastrófico cuadro que característicamente se presenta en pacientes jóvenes con una TVP, que en general no tienen mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica y que sin previo aviso y muchas veces sin mayores síntomas en el sistema venoso deja secuelas para toda la vida por un evento cerebral masivo.

Pero lo que si es frecuente es encontrarnos con el llamado “ACV criptogénico”, es decir un evento isquémico cerebral documentado sin una causa identificable. Se calcula que hasta el 40% de los ACV podrían entrar en este grupo que: 1) no tiene patología de los grandes vasos de cuello, 2) no son infartos lacunares, 3) no tiene origen cardioembólico evidente como en FA. El diagnóstico de ACV idiopático es de exclusión y depende mucho de lo intensa que sea nuestra búsqueda de la causa del infarto cerebral. Otras patologías menos frecuentes como vasculitis, drogas vasoconstrictoras, infarto migrañoso, enfermedad de Fabri,

trombofilia o síndrome mieloproliferativo, entre otras causas, también deben descartarse. Sin embargo, cuando nada se encuentra se ha postulado al mecanismo cardioembólico como el responsable de la mayoría de los ACV criptogénicos, aún si en los estudios de rutina no tenemos evidencia de patología cardíaca.

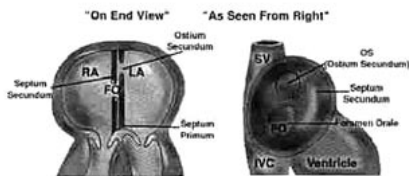


Fig. 3. At this stage of development, the septum secundum has formed and a fenestration within this septum is the opening for the foramen ovale. Note that blood flows from the foramen ovale superior and anterior to then pass through the ostium secundum. Note that the distance between the foramen ovale on the right and the ostium secundum on the left will form the basis of a "tunnel" that will be discussed in other sections with regard to challenges it presents for closing a patent foramen ovale. (Modified from CathSAP, American College of Cardiology Foundation.)

Descripción de FOP en el desarrollo embrionario

La asociación entre FOP y ACV criptogénico se ha documentado en un gran número de casos y en algunas series llega a ser más del 60% de los pacientes jóvenes estudiados con ETE. De acuerdo a estos estudios en EEUU entre 30.000 y 70.000 ACV por año podrían ser secundarios a una embolia paradójal a partir de un FOP. Incluso, dado que el diagnóstico actual de ACV es independiente de la clínica y basta solo con tener una imagen compatible con isquemia en la RMN, es cada vez más probable que encontremos un gran número de pacientes con uno o mas eventos isquémicos cerebrales sin una causa clara. Por otro lado el ETE es uno de los dos estudios iniciales, junto con la Angioresonancia, para buscar la etiología del ACV, con lo que posiblemente detectaremos un FOP mucho más frecuentemente.

Ahora bien, el hecho de que encontremos una asociación entre ACV criptogénico y la presencia de FOP no establece una relación causal. Esto mismo ya nos pasó en la década del 80 con otra patología prevalente como es el Prolapso de la Válvula Mitral, al que se responsabilizó en aquella época de gran parte de los ACV criptogénicos. Finalmente, con estudios epidemiológicos adecuados, se llegó a la conclusión de que solo podría provocar un evento isquémico si esta asociado a endocarditis, insuficiencia valvular severa o FA. Moraleja: debemos ser cautos cuando surgen respuestas mágicas a patologías tan comunes como el ACV criptogénico.

La presencia de un FOP se ha relacionado además con otras entidades como la migraña con aura, el ACV en vuelos o "Economy class stroke syndrome", el síndrome de taquipnea-pleodoxia y la enfermedad por descompresión de los buzos, y en todas ellas la característica es la presencia de un shunt venoso-arterial de derecha a izquierda.

Dada la alta prevalencia de FOP en la población general debemos hacernos algunas preguntas con respecto a su asociación ante un evento isquémico cerebral:

- 1) ¿Cuál es el mecanismo propuesto para explicar el cuadro isquémico cerebral?
- 2) ¿Qué método de diagnóstico es el mejor?
- 3) ¿Cuál es el riesgo de recurrencia y si hay subgrupos de mayor riesgo?
- 4) ¿Cómo debemos tratar al paciente para evitar un nuevo evento vascular?

2) CUÁL ES EL MECANISMO DE LA ISQUEMIA EN PACIENTES CON FOP?

Indudablemente uno se ve tentado a atribuir a un trombo que pasa del circuito venoso al arterial como causa del ACV, justamente la "embolia paradójal". A favor de esta teoría está el hecho de que en general: 1) son pacientes jóvenes sin enfermedad arterial, 2) que es biológicamente posible, 3) que algunos de los eventos ocurren cuando el paciente realiza un esfuerzo con aumento de presión en cavidades derechas (Maniobra de Valsalva), 4) que bastaría con un pequeño trombo oculto en el sistema venoso para provocar un evento isquémico cerebral, 5) que se ha relacionado con otras alteraciones anatómicas en el septum que aumentarían notablemente el riesgo trombotico como la presencia de un aneurisma interauricular y 6) que incluso se ha descubierto una posible asociación con la trombofilia hereditaria.

Lo cierto es que prácticamente nunca encontramos al trombo responsable de la embolia paradójal. El cuadro de ACV relacionado a vuelos en avión es tan poco frecuente que apenas existe menos de una docena de casos reportados. Incluso en algunos de ellos se ha propuesto un mecanismo alternativo como la disección de la arteria vertebral por la posición del cuello durante el vuelo. Solo el 4-10% de los pacientes con un ACV criptogénico tienen concomitantemente una TVP documentada y aún buscando en forma exhaustiva un trombo mediante autopsia o RMN de pelvis apenas en el 20% de los casos se detecta una trombosis venosa. Por lo tanto: ¿De donde surge el otro 80% de los coágulos? Otra de las principales limitaciones para explicar un evento isquémico por la embolia de un coágulo desde el sistema venoso es que, si esto fuera así el tratamiento lógico sería la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. Sin embargo hasta hoy no se ha demostrado que la warfarina sea superior a los antiagregantes en esta patología y esto sin dudas aleja la teoría de que el responsable del ACV sea un trombo que atraviesa el foramen oval.

Pero no encontrar al trombo no quiere decir que nunca estuvo. Tenemos poca capacidad para diagnosticar a pequeños coágulos en el sistema venoso (de 1-2

mm de diámetro), especialmente en la pelvis o distal a la vena poplítea y que potencialmente en una embolia pueden ocluir a la arteria cerebral media. Por otro lado estos coágulos pequeños pueden desaparecer tempranamente sin que los detectemos. La presentación conjunta con una maniobra de Valsalva también evoca un mecanismo tromboembólico y de hecho en estudios de pacientes con FOP cuando se aumenta la presión en el circuito derecho sube sensiblemente el pasaje de micro burbujas al sistema arterial. Otro mecanismo potencialmente relacionado con la formación de un trombo en esta entidad es que la presencia de un aneurisma del septum (definido como la excursión del septum mayor a 10 mm) aumenta sensiblemente la frecuencia de embolias. Incluso se han propuesto episodios de arritmia paroxística como causa de micro trombos en la pared auricular.

Recientemente se ha reportado la asociación de marcadores de trombofilia y FOP con ACV criptogénico. En un estudio, la incidencia de Factor V Leiden fue de 11% en la población con FOP contra 3.3% en el grupo control y en otro estudio también se relacionó al FOP con Factor V Leiden y la variante de Protrombina 20210. En otros reportes de casos también se han documentado diferentes trombofilias como hiperhomocisteinemia, déficit de proteína C, S o Antitrombina y especialmente anticuerpos antifosfolípidos. Existe otra teoría que sugiere que lo que pasa al circuito arterial por el FOP en realidad serían diferentes sustancias vasoactivas y no coágulos. Estas sustancias normalmente se inactivan en el pasaje por el pulmón. Así se explicaría porque no encontramos coágulos en las imágenes y también la asociación con crisis de migraña con aura en pacientes con FOP y ACV criptogénico (en algunas series llega a ser el 52% de los pacientes). Fisiopatológicamente este shunt de sustancias químicas (entre ellas serotonina, péptido natriurético auricular, factor plaquetario de crecimiento) sería el gatillo para desencadenar una crisis migrañosa en personas susceptibles.

3) QUE MÉTODO DE DIAGNÓSTICO ES MEJOR?

El estudio patrón es el Ecocardiograma transesofágico (ETE) que, no solo permite diagnosticar el FOP, sino que ayudaría para excluir otras causas de cardioembolia como enfermedad valvular o debris aórtico. Define además el tamaño del foramen y si está asociado a aneurisma del septum. Sin embargo es un estudio invasivo que requiere sedación del paciente (con lo que disminuimos su capacidad para hacer Valsalva, una parte importante del estudio en FOP). Además no es un estudio fácilmente accesible.

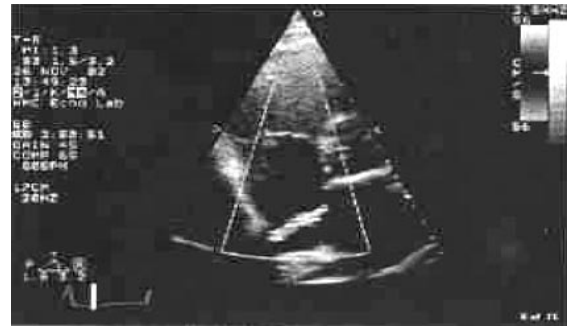


Imagen por ETE de FOP

Por el contrario el ecocardiograma trans torácico convencional que es un método mucho más sencillo no es un buen método para detectar un FOP y apenas tiene una sensibilidad de 50%. Una alternativa es realizar un doppler trans craneal luego de la infusión por vena cubital de micro burbujas. Este método es mínimamente invasivo, permite realizar adecuadamente la maniobra de Valsalva y tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90%. Entre los problemas que presenta el 10-15% de los pacientes tienen una mala ventana en el hueso temporal, el acceso por la vena cubital puede no mostrar el pasaje de burbujas por lo que si es negativo además debemos hacerlo por la vena femoral y no nos brinda información sobre datos anatómicos como el tamaño del foramen o la presencia conjunta de un aneurisma del septum interauricular.

Existen una serie de variables en los estudios para diagnóstico de FOP que tienen relevancia al momento de definir el shunt. Por ejemplo la reproducibilidad entre distintos observadores puede no ser buena, la severidad de shunt depende de otras variables como lo adecuada de la vía, la presión con que se inyectan las burbujas y lo intensa de la maniobra de Valsalva. Y especialmente también del flujo de la vena cava inferior que puede detener o retrasar la sangre con micro burbujas que llega desde la vena cubital. De hecho las pruebas funcionales como el gradiente de presión del FOP parecen más importantes que la simple detección anatómica a la hora de predecir el riesgo de embolia.

Otro dato a tener en cuenta es que el FOP solo representa a uno de los mecanismos de shunt derecha-izquierda, pero también existen defectos menos frecuentes como trastornos del septum interventricular, o malformaciones arterio-venosas en el pulmón. Para esta otra patología el doppler trans craneal es suficiente para el diagnóstico de shunt y el ETE puede no ser tan útil.

4) CUAL ES EL RIESGO DE RECURRENCIA DE ACV?

Esta es la pregunta crítica en este tema, el problema es que no tenemos una respuesta categórica para dar.

Los estudios sobre ACV criptogénico y FOP son escasos y con un importante sesgo de selección. De hecho en algunas editoriales se califica al tema como sobredimensionado y recomiendan prudencia a la hora de sugerir tratamientos potencialmente peligrosos como la cirugía.

Según diversos estudios la posibilidad de una recurrencia embólica es de 0.6% a 16% y depende de otros factores concomitantes. Los primeros estudios se realizaron en una población muy seleccionada, fueron retrospectivos y llegaron a detectar en la mitad de los pacientes con ACV criptogénico un FOP, mientras que el grupo control tenía apenas 25% de FOP. En el estudio de Cujec la recurrencia llegó a ser de 12% por año en la población de riesgo. Existen grupos de pacientes que probablemente tengan un riesgo mayor de reemboлия como los FOP de gran tamaño, la presencia de un shunt importante de derecha a izquierda y la combinación con alteraciones del septum como el aneurisma interauricular. En el estudio de Bonati la combinación de FOP y aneurisma fue el único factor que quintuplicó el riesgo de recaída, pero no se documentó una mayor mortalidad. En el trabajo francés esta asociación aumentó la recurrencia de 1.5% a 3.7% por año y si bien el estudio PICSS no demuestra diferencias en la combinación de aneurisma y foramen permeable se trataba de una población añosa y con ACV secundario a otra patología con lo que se pudo diluir la muestra y alterar los resultados.

Otros factores descriptos como de alto riesgo trombotico son la presencia de valsalva previo al ACV, trombofilia positiva o un shunt masivo (lluvia de burbujas). En cuanto a la trombofilia, nadie tiene en claro cuáles de los factores estudiar y si esta realmente relacionado. En el caso de un SAFL es posible que por la persistencia del riesgo se requiera anticoagulación permanente, pero para otros factores mucho mas frecuentes en la población sana la correlación con trombosis descripta fue sesgada y en un escaso número de pacientes.

5) CUÁL ES EL MEJOR TRATAMIENTO?

Tenemos tres alternativas ante un paciente con un ACV en que se encuentra un FOP:

1º) No hacer nada. En este momento no tenemos evidencias que avalen la causalidad del FOP en un paciente con ACV, aún en el subgrupo de los ACV criptogénicos. De hecho 1/3 de la población tiene un FOP. Por otro lado la recurrencia o muerte por ACV en los últimos estudios no muestra una mayor incidencia en el grupo FOP vs los pacientes con ACV por otra patología.

2º) Tratamiento antirombótico. Podemos optar entre agentes antiagregantes y anticoagulantes orales. Siguiendo el razonamiento fisiopatológico básico de la embolia paradójal, si tengo un trombo venoso que es el origen del cuadro, sería lógico que un antiagregante no sea adecuado, tal como ocurre en la Fibrilación Auricular. La mejor opción de tratamiento debería entonces ser los dicumarínicos con un RIN de 2-3. Sin embargo no hay ningún trabajo que demuestre que la warfarina es mejor que la aspirina en pacientes con ACV criptogénico y FOP. De hecho las guías internacionales y argentinas para manejo de FOP proponen a los dicumarínicos como una segunda línea solo si fracasó previamente la antiagregación.

Hasta el año 2001 contábamos con estudios retrospectivos con una pobre evidencia científica en los que se demostraba una mayor efectividad de los anticoagulantes orales frente a la aspirina. Así en un meta-análisis de 5 estudios con un total de 378 pacientes la recurrencia de ACV fue de 5.1% por año con aspirina vs 2.5% con warfarina. Incluso en una editorial el Dr Fuster en el año 2002 sugería usar warfarina antes que aspirina a pesar de la mala calidad de los estudios, pero basándose en la mayor efectividad de los dicumarínicos en la FA y en la posibilidad de un trombo venoso como causa de embolia paradójal. En el año 2002 a partir del estudio PICSS con 630 pacientes evaluados en forma prospectiva a warfarina RIN 2 contra aspirina 325 mg día se determina que no es mejor el tratamiento con anticoagulantes orales ya que la recurrencia en 2 años de seguimiento fue equiparable y el sangrado fue mayor en la rama warfarina. En otro estudio prospectivo francés con 581 pacientes menores a 55 años que cursaban un ACV criptogénico todos tratados con AAS 300mg /día, el grupo con FOP no tuvo mayor recurrencia que el grupo sin FOP, apenas un 2.3% por año. Solo el subgrupo que tenía un FOP junto con un aneurisma del septum interauricular estuvo más expuesto a recurrencia llegando a duplicar el número de eventos.

Las guías de la Sociedad Argentina de neurología y el último consenso internacional sugieren:

- Ante un primer evento isquémico cerebral (ACV o TIA) en pacientes con FOP iniciar tratamiento antiagregante (Clase IIa, Nivel C).
- Solo se recomienda warfarina en pacientes de alto riesgo como portadores de trombofilia o con trombosis venosa (Clase IIa, Nivel C).
- No hay suficientes datos para recomendar el cierre de FOP ante el primer evento.
- Puede considerarse en pacientes con ACV criptogénico recurrente a pesar del tratamiento médico adecuado (Clase IIb, Nivel C).

Como conclusión: posiblemente debamos considerar el tratamiento anticoagulante con dicumarínicos en el subgrupo de pacientes de mayor riesgo de recurrencia de ACV, especialmente si no nos plantearemos el cierre definitivo del septum como otra alternativa terapéutica. Este subgrupo de mayor riesgo podría estar constituido por:

- 1) Pacientes con ACV recurrente o con RMN con múltiples imágenes isquémicas a pesar del uso de antiagregantes.
- 2) Pacientes portadores de Trombofilia.
- 3) Pacientes con ACV precedido por una maniobra de Valsalva.
- 4) Pacientes con una TVP documentada simultáneamente con el ACV.
- 5) Pacientes con FOP severo y aneurisma del septum.

3) Cierre definitivo del FOP:

La última alternativa es el cierre mecánico del foramen oval, ya sea mediante cirugía o, más recientemente mediante alguno de los dispositivos de cierre colocados con un cateterismo cardíaco.

La cirugía cardíaca fue la única forma de cierre del FOP por muchos años, es sumamente efectiva y permite una solución definitiva para el problema. Sin embargo la mayoría de las publicaciones son trabajos antiguos y retrospectivos con una alta morbilidad que llega al 12-20%.

Hoy en día el cierre del septum se realiza mediante un cateterismo en el laboratorio de hemodinamia. La técnica percutánea para colocar un dispositivo para sellar el septum tiene la ventaja de la rápida recuperación con un procedimiento menor que no requiere internación y una muy escasa morbilidad, apenas de 1.45% en los centros con experiencia. Existen al menos tres dispositivos aprobados en Europa y EEUU (Cardio SEAL, Amplatzer y Cardia-PFO-occluder) con equivalente efectividad. Se han reportado recurrencias del ACV especialmente en el primer año, pese al cierre del foramen oval (que en algunas series llega al 3.8 % por año) y posiblemente esto se relacione con la persistencia del shunt por lo que es muy importante la experiencia del equipo de hemodinamia. Por lo general se recomienda hacer un control del cierre del shunt con micro burbujas luego de colocado el dispositivo para descartar shunt residual. Incluso se sugiere que en los primeros meses luego de colocado el dispositivo es conveniente mantener un tratamiento antiagregante intensivo (Aspirina + clopidogrel) o directamente anticoagular al paciente con RIN 2-3. En Argentina el costo de este tratamiento es un punto a considerar, ya que cualquiera de los dispositivos de cierre tiene un valor de aproximadamente 10.000 dólares. Una alternativa para los dispositivos de cierre es una técnica

nueva de cierre del foramen por radiofrecuencia, que posiblemente tendría menos morbilidad y abarataría significativamente los costos del procedimiento.

En cuanto a la profilaxis primaria en un paciente asintomático con FOP, colocar un dispositivo no tiene sentido y en todo caso se podría considerar bajas dosis de aspirina pero sin ningún sostén bibliográfico.

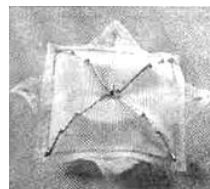


Imagen por ETE de FOP

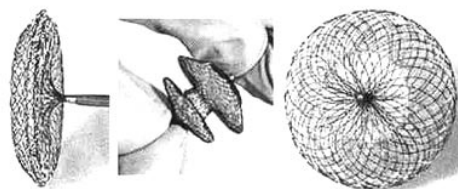


Imagen por ETE de FOP

6) CONCLUSIONES

La combinación de dos patologías cada vez más frecuentes como el ACV criptogénico (diagnóstico "casual" en una RMN) y la presencia de un foramen oval permeable (en el 20% de la población sana) supone un desafío para el hematólogo que es consultado sobre la necesidad o no de Anticoagulación. La realidad es que no contamos con estudios adecuados para definir cuál es la mejor terapéutica.

La sugerencia actual es no anticoagular como primera línea de tratamiento, sino simplemente manejarlos con antiagregantes como aspirina en bajas dosis o clopidogrel. ¿Cuándo deberíamos plantearnos un tratamiento anticoagulante con dicumarínicos con RIN 2-3?

Posiblemente en pacientes definidos como de muy alto riesgo de recidiva embólica, a saber:

- Segundo evento isquémico pese a antiagregación o múltiples eventos en la imagen del diagnóstico.
- TVP confirmada en miembros inferiores.
- S. Antifosfolípídico u otra trombofilia de alto riesgo.
- ACV asociado a maniobra de Valsalva.
- PFO combinado con aneurisma de septum en paciente joven (< 50 años).

En cuanto al cierre mecánico del foramen mediante un simple cateterismo ya sea mediante un dispositivo o con el cierre por radiofrecuencia, en la medida que se

simplifica el procedimiento tendremos cada vez más pacientes con esta indicación teórica, especialmente en instituciones donde contemos con hemodinamistas preparados. El problema es que no tenemos estudios que demuestren que el cierre del foramen es mejor que el tratamiento médico. Y si bien es cierto que la mayoría de los pacientes jóvenes preferirían sacarse el problema de encima cerrando el foramen, esta puede no ser la mejor alternativa en pacientes portadores de una trombofilia arterial como el SAFL o disfibrinogenemia.

BIBLIOGRAFIA

- Sastry, S et al. Young adult myocardial infarction and ischemic stroke. The role of paradoxical embolism and thrombophilia (The YAMIS study). **J Am Coll Cardiol** 2006;48:686-91
- Mugge A. Atrial septal aneurism in adult patients. **Circulation** 1995;91:2785-2792.
- Tobis J. Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? **Curr Issues in cardiol** 2005;32:362-65.
- Lamy C, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. **Stroke** 2002;33:706-11.
- Adams P. Cardiac disease and stroke: will History repeat itself? **Mayo Clin Proc** 2006;81:597-601.
- Descamps M. Brainstem infarction during long-haul air travel. **Eu Neurol** 2004;52:181-84.
- Petty G et al. Population based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. **Mayo Clin Proc** 2006;81:602-08.
- Isayev Y. "Economy class" stroke síndrome? **Neurology** 2002;58:960-61.
- Bartz P et al. Paradoxical emboli in children and young adults: role of atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. **Mayo Clin Proc** 2006; 81:615-18.
- Homma S, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. (PICSS study). **Circulation** 2002;105:262-2631.
- Mc Gaw D. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: the controversy continues. **Circulation** 2003;107:51-52.
- Halperin J, Fuster V. Patent foramen ovale and recurrent stroke: another paradoxical twist. **Circulation** 2002;105:2580-82.
- Gill E. Patent foramen ovale: no longer an innocent remnant of fetal circulation. **Cardiol Clin** 23 (2005):11-12
- Mas J, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurism or both. **NEJM** 2001;345:174-46.
- Serafini O et al. Prevalenza di anomalie del setto intratriale e loro associazione con recenti episodi di stroke: valutazione ecocardiografica in 18613 pazienti. **Ital Herat J Suppl** 2003;4:39-45.
- Cujec B, et al. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. **Can J Cardiol** 1999;15:57-64.
- Pezzini A et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. **Stroke** 2003;34:28-33.
- Meissner I. The management of patients with patent foramen ovale and stroke. **Curr treat Options in Neurol** 2005;7:483-90.
- Adams P. Patent foramen ovale: Paradoxical embolism and paradoxical data. **Mayo Clin Proc** 2004;79:15-20.
- Karttunen V et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. **Blood Coag Fibrin** 2003;14:261-68.
- Windecker S et al. Percutaneous closure od patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. **Circulation** 2000;101:893-98.
- Politei J. Accidente cerebrovascular en la enfermedad de Fabry. **Medicina** 2006;66:467-71.
- Bonati L t al. Diffusion weighted imaging in stroke patients attributable to patent foramen ovale. **Stroke**. 2006;37:2030-34.
- Yahia A, et al. Age is not a predictor of patent foramen ovale with right-to-left shunt in patients with cerebral ischemic events. **Echocardiography** 2004;21:517-22.
- Spies C, et al. Patent foramen ovale closure in patients with cryptogenic thrombo-embolic events using the Cardia PFO occluder. **Eu Heart J** 2006;27:365-71.
- Telman G, et al. Distribution of artificial cerebral microemboli in stroke patients with patent foramen ovale. **Neurol Res** 2005;27:109-11.
- Nendaz M et al. Preventing stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: Antithrombotic therapy, foramen closure, or therapeutic abstention? **Am Heart J** 1998;135:532-41.
- Devuyst G, Bogousslavsky J. Patent foramen ovale: The never ending story. **Curr Treat Opt in Cardiovasc Med**, 2005;7:227-39.
- Overell J, Interatrial septal abnormalities and stroke, a meta-analysis. **Neurology** 2000;5:1172-79.
- Orgera M,et al. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale. **Southern Med J**, 2001;94:699-703.
- Messe S et al. Practice parametrer: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. **Neurology** 2004;62:1042-50.
- Lambert A, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke. **Arch Int Med** 2004;164:950-56.
- Cramer S. PFO and its relationship to stroke. **Card Clin** 23 (2005)7-11.
- Gill E. Definitions and pathophysiology of the patent foramen ovale: a broad overview. **Cardiol Clin** 23 (2005) 1-6.
- Carrol J. Percutaneous patent foramen ovale closure. **Cardiol Clin** 23 (2005) 13-33.
- Natanzon A et al. Patent foramen ovale: anatomy esus pathophysiology. Which determines stroke risk? **J Am Soc Echocardiogr** 2003;16:71-6.
- Migliaro G. Migraña y foramen oval permeable. **Cardiol Interv IE** 2006;1:18-23.
- Cirio J et al. Guías para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular isquemico y el ataque isquemico transitorio. **Rev Neurol Arg** 2006;31:80-104.

Capítulo de controversias en Hemostasia y Trombosis: Tromboflebitis superficiales

Dr. Daniel Fassi



**SUPLEMENTO
DE LA REVISTA
DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA**

Servicio de Hematología, Hospital Universitario de la UAI
e-mail: danielfassi@yahoo.com.ar

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 12-15
Diciembre, 2007

La trombosis venosa superficial (TVS) es una entidad clínica bastante frecuente. Es habitual que se nos planteen dudas en relación a factores predisponentes, diagnóstico y sobretodo acerca de cómo vamos a tratar al paciente, ya que como veremos existen aún muchas controversias sobre el riesgo real determinado por la presencia de TVS y sobre cuál será el tratamiento ideal (si es que existe) para estos pacientes. Algunas preguntas frecuentes que se nos plantean en la práctica diaria son:

- ¿La/s vena/s comprometidas en el Ecodoppler son superficiales ó profundas? (vena femoral superficial)
- ¿La presencia de venas varicosas le quita riesgo a una tromboflebitis superficial?
- ¿Debo buscar neoplasias ocultas en forma sistemática en todos los pacientes? Si es sí ¿cuándo? y si es no ¿porqué no?
- ¿Debo pedir estudios de trombofilia por el simple hecho de tener un solo episodio de TVS ó menos de 40 años? ¿Debo esperar un segundo episodio?
- ¿Existen factores a tener en cuenta en el momento de evaluar el riesgo en una TVS, la posibilidad de recurrencia ó asociación con TVP?
- ¿A qué pacientes debo anticoagular? En caso positivo: ¿Debo usar heparina fraccionada? ¿A qué dosis? ¿Debo usar anticoagulantes orales, a qué INR? ¿Qué espero de la anticoagulación? ¿Cuánto tiempo debo mantenerla y para qué? ¿En qué situaciones no debo anticoagular y tratar al paciente con AINEs y medias elásticas? ¿Existe riesgo de TEP en mi paciente?

En la presente revisión se intentará responder algunos de estos interrogantes en base a la experiencia existente en la literatura internacional para el manejo de esta entidad entre los hematólogos argentinos sin olvidar la individualidad de cada caso particular.

Es necesario conocer algunas definiciones primero:

1) *Flebitis superficial*: complejo sindromático con dolor, edema y/o eritema en una vena superficial debido una inflamación y/o infección sin trombosis demostrable.

2) *Tromboflebitis superficial (TVS)*: cuando el síndrome anterior y el trombo en una vena superficial están presentes simultáneamente

Una situación que se ve con bastante frecuencia es la de confundir la trombosis de la vena femoral superficial con una TVS. Un estudio realizado en 1995 con 46 clínicos encuestados y publicado en JAMA (2) mostró que tan sólo el 24% de ellos trataría con anticoagulación a los pacientes con compromiso de la vena femoral superficial (que pertenece al sistema venoso profundo) lo que implica un grave riesgo para el paciente.

La TVS es una patología frecuente aunque su incidencia real no está bien determinada debido a la falta de estudios clínicos adecuados. Se calcula una incidencia aproximada de unos 125.000 casos por año en USA (3).

El sitio más común de localización son los miembros inferiores (1):

- 60-80%: vena safena interna
- 10-20%: vena safena externa
- 10% de los casos es bilateral

Otras localizaciones descritas son:

- Miembros superiores
- Pared torácica y mama (síndrome de Mondor)
- Cuello

Manifestaciones clínicas

- Dolor local, aumento de tensión y eritema a lo largo de una vena superficial
- Cordón palpable con eritema y aumento de temperatura siguiendo el trayecto de una vena superficial. Este cordón puede persistir palpable semanas a meses luego de su hallazgo.

La presencia de estos signos y síntomas no son indicadores absolutos de la presencia de TVS y se plantean diagnósticos diferenciales como TVP, picadura de insectos, celulitis, linfangitis, paniculitis, eritema nodoso, poliarteritis nodosa cutánea, y sarcoma de Kaposi entre otros.

Factores de riesgo

Son similares a los descriptos clásicamente para TVP y per se la TVS representa un factor de riesgo para desarrollo y recurrencia de TVP (1) (5):

1) *Embarazo y puerperio*: se asocian con mayor riesgo de TVS y TVP sobre todo en el primer mes del puerperio (4) (49 veces)

2) *Terapia hormonal*: asociado también a TVS y TVP

3) *Flebitis relacionada a vías periféricas* muchas de las cuales son supurativas

4) *Flebitis química*: por cloruro de potasio, diazepam, ATB

5) *Trombofilia*: se han observado casos de TVS idiopática sin factores de riesgo asociados en quienes la prevalencia de estados trombofílicos fue mayor que los controles (6) como lo reportaran Martinelli y cols. en una serie 63 pacientes y de Godoy en 45 pacientes con 2 ó más episodios de TVS (que tenían un 33% de prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas (7) vs un 7% del grupo control).

6) *Neoplasias*: se ha visto asociación de TVS con diferentes tipos de tumores malignos como mencionan algunos trabajos epidemiológicos, pero no hay evidencia suficiente aún de tal asociación como ocurre con las TVP.

Tampoco puede relacionarse el tipo de TVS con un tipo determinado de neoplasia, a excepción del síndrome de Trosseau, caracterizado por tromboflebitis recurrentes en pacientes con adenocarcinomas de ovario y páncreas.

Recordemos que por otro lado, la existencia concomitante de TVS y TVP en sitios contiguos ó no relacionados se observa con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias manifiestas ú ocultas, por lo que solo

en estos casos se recomienda una búsqueda sistemática de las mismas tal como mencionara el Dr. Girolami en el último congreso de CAHT del año 2006.

7) *Tromboflebitis de miembros superiores*: es poco probable que progresen a TVP. No se recomienda la búsqueda rutinaria de TVP en estos pacientes.

8) *Otros factores*: obesidad, inmovilidad, postoperatorio y síndrome varicoso de miembros inferiores (varicoflebitis)

Asociación con TVP (11)

Algunos estudios clínicos han revelado la existencia concomitante de TVS con TVP (8) (9) (10) reportándose una incidencia variable entre el 6 y 36%.

- Un estudio retrospectivo con 551 pacientes con TVS encontró un 5.6% de TVP asociada no advertida en la primera evaluación clínica, la mayoría proximal. De acuerdo a un estudio epidemiológico aproximadamente el 1.6% de todas las TVP tenían una TVS concomitante. (14)

- Otros dos estudios prospectivos en pacientes con TVS mostraron 3-5% y 12% de asociación con TVP asintomática en 3 meses de seguimiento. (15) (16) La mayoría de estos pacientes eran mayores de 60 años y con períodos de inmovilidad prolongada.

Las probables causas de la asociación TVS-TVP serían:

a) Migración del trombo a través de la unión safeno femoral ó a través de una perforante

b) Estado de hipercoagulabilidad y/o neoplasia que explicaría la asociación en dos sitios no contiguos

La realización sistemática de un centellograma de ventilación/perfusión encontró hallazgos positivos en cerca de 33% de pacientes con TVS (11); la edad >60 años, sexo masculino, inmovilidad, TVS bilateral, infección sistémica, la insuficiencia venosa y la historia de tromboembolismo venoso previo fueron factores predictivos (11) (12)

Tromboflebitis de vena safena interna: la posibilidad de progresión a TVP y TEP es mayor cuando se localiza en la vena safena interna ó en proximidades del cayado safeno-femoral como reportaron Verlatto y cols (13) en un estudio donde 7 de 21 pacientes con compromiso de la vena safena interna suprarrotuliana tuvieron mayor probabilidad de TEP.

La importancia de conocer la asociación de TVS con TVP radica en el riesgo de TEP de la trombosis venosa profunda ya conocido por todos.

Diagnóstico

La presencia de dolor, eritema y edema c/s un cordón venoso palpable sugieren el diagnóstico de TVS. Es común encontrarlos sobre un síndrome varicoso en el miembro afectado.

Existen métodos complementarios que confirmarán la sospecha clínica:

- Ecodoppler venoso: en presencia de factores de riesgo para TVP ó compromiso de la vena safena interna suprarrotuliana este estudio no sólo confirmará la presencia de trombo superficial sino que también podrá determinar la presencia de una TVP oculta ó una TVS de vena safena con compromiso del cayado safeno-femoral, que obligaría a modificar el tratamiento.

Búsqueda de estados trombofílicos:

No se recomienda el estudio sistemático de trombofilia luego de un único episodio de TVS aislada ya que la incidencia es muy baja (18) y el riesgo es aún menor si hay algún factor predisponente como venas varicosas ó catéter.

Diagnósticos diferenciales: TVP, celulitis, linfangitis, paniculitis, eritema nodoso, poliarteritis nodosa cutánea, sarcoma de Kaposi.

Tratamiento

A pesar de que se ha avanzado en el conocimiento del comportamiento clínico de la trombosis venosa superficial aún no hay un tratamiento estandarizado para esta patología.

Clásicamente se solía tratar a estos pacientes con medidas locales como medias elásticas, clampeo de venas varicosas y trombectomía en pacientes con intenso dolor asociado. A esto se añadían AINEs (21) siendo probada la eficacia entre diferentes agentes sin encontrar diferencias significativas (19)

Actualmente, se han realizado estudios clínicos randomizados a fin de evaluar tratamientos antitrombóticos y la ligadura de la unión safeno-femoral para prevenir las complicaciones tromboembólicas de las TVS no acompañadas de TVP. Dos ensayos compararon ambos tratamientos (16) (20) sin hallar diferencias significativas aunque el número de pacientes evaluado fue escaso para obtener una conclusión

Uso de anticoagulantes

Existen varios ensayos clínicos que compararon la eficacia entre heparina fraccionada y de bajo PM a dosis equivalentes y a dosis diferentes entre ellas.

- Un estudio (21) comparó diferentes dosis de heparina no fraccionada en 60 pacientes tratados durante un mes y concluyó que las dosis terapéuticas eran superiores a las profilácticas a diferencia de otro estudio (STENOX) (22) doble ciego en 427 pacientes tratados por 10 días con enoxaparine 1.5 mg/kg SC vs 40 mg sc vs 20 mg/día de tenoxicam ó placebo que abogó a favor de las dosis profilácticas de enoxaparine, aunque el tiempo de tratamiento probablemente era demasiado corto y los endpoints TVP y TEP demasiado poco frecuentes en todos los grupos.

Si se combinaban TVP, TEP y recurrencia ó extensión de la TVS al día 12 se encontró una incidencia menor con cualquiera de los tratamientos, sin quedar claro por otro lado que se espera evitando la recurrencia ó progresión de la TVS. Tampoco está mal utilizar rutinariamente AINEs en aquellos pacientes en donde el dolor y la inflamación son síntomas relevantes.

El 7º consenso en terapia antitrombótica de la ACCP de 2004 (23) sugirió dosis intermedias de heparina no fraccionada ó de bajo PM por un mínimo de 4 semanas con un grado de recomendación 2 B aunque los beneficios tampoco son muy claros (11)

Un estudio importante, doble ciego, multicéntrico, prospectivo, controlado fue el realizado por los investigadores del grupo Vesalio (24) que compararon dosis profiláctica de nadroparina (2850 a-Xa IU) vs dosis terapéuticas ajustadas al peso corporal durante un mes en 164 pacientes con TVS en la vena safena interna. Se comparó la tasa de progresión asintomática y sintomática de TVS y/o complicaciones tromboembólicas durante un tiempo de seguimiento de 3 meses. Se concluyó que luego de un mes de tratamiento la tasa de eventos estudiados era similar en ambos grupos por lo que favorecía el uso de nadroparina profiláctica. También es cierto que la mayoría de los eventos que se produjeron durante el primer mes de tratamiento fue en el grupo con dosis profilácticas, y las del otro grupo durante el 2do y 3er mes una vez discontinuada la anticoagulación lo cual abre el interrogante sobre la extensión del tratamiento (11)

Tampoco es aún claro si debe extenderse el tratamiento con HBPM ó rotar a warfarina

¿Cuándo debemos anticoagular en forma crónica un paciente con TVS?

- Si coexiste con una TVP
- Si existe una TVS de vena safena interna en su tercio proximal ó comprometiendo el cayado safeno-femoral

En ambos casos el tratamiento sigue los mismos lineamientos de las TVP.

- Controvertido en pacientes con factores de riesgo para TVP, TVP previa, neoplasia activa ó tromboflebitis recurrente c/s trombofilia.

Consideraciones finales

Tomando en cuenta todo lo relatado pueden sacarse algunas conclusiones:

1) Las tromboflebitis superficiales se pueden asociar con factores de riesgo para TVP y con TVP y en el menor de los casos con TEP

2) No se recomienda el estudio sistemático de neoplasia en pacientes con tromboflebitis superficiales únicas no recurrentes y no asociadas con TVP silente ó sintomática contigua ó en sitio alejado, ya que el

riesgo per se es muy bajo

3) No se recomienda el estudio sistemático de trombofilia en pacientes con TVS únicas (aún en menores de 40 años) y sobretodo en aquellos pacientes con venas varicosas ó catéteres endovenosos. Puede considerarse en pacientes con TVS recurrente ó sin factores de riesgo, aunque sin beneficios claros de la indicación.

4) No requieren estudio por imágenes las TVS de los miembros superiores, ni las limitadas a las venas infrarrotulianas ó las TVS sin factores de riesgo asociados para TVP.

5) Es recomendable tratar a todos los pacientes con TVS no complicadas con medidas locales como compresión elástica, elevación del miembro afectado, calor local y AINEs, si es posible en forma ambulatoria (17)

6) Es recomendable uso de heparina no fraccionada ó de bajo PM a dosis profilácticas (40 mg sc/día de enoxaparine) ó intermedias (0.5 mg/kg/12 hs de enoxaparine) de acuerdo a la valoración previa de los factores que aumentan la posibilidad de progresión (factores de riesgo asociados y localización en vena safena interna suprarrotuliana).

7) Se recomienda la anticoagulación oral en los pacientes con TVS y TVP coexistentes ó compromiso del cayado safeno-femoral.

8) La ligadura de la unión safeno-femoral es recomendada con igual nivel de eficacia en pacientes con TVS de vena safena interna.

9) La antibiototerapia c/s drenaje quirúrgico se recomienda si hay signos de infección local ó lesión purulenta.

Todas estas recomendaciones son las más aceptadas en la literatura internacional, aunque se necesitan más estudios comparativos y definir mejor aquellos pacientes que están expuestos a mayores complicaciones tromboembólicas y que puedan ser beneficiados con el uso de anticoagulantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton III LJ. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. **Thromb Haemost** 2001; 86:452-63
- Bundens WP, Bergan JJ, Halasz NA, et al. The superficial femoral vein. A potentially lethal misnomer (see comments) **JAMA** 1995; 274:1296
- DeWeese MS. Nonoperative treatment of acute superficial thrombophlebitis and deep femoral venous thrombosis. In: Ernst CB, Stanley JC, (Eds). Current therapy in vascular surgery. **2nd ed. Philadelphia: B.C. Decker** 1991; 89:73
- Samlaska CP, James WD. Superficial thrombophlebitis. II. Secondary hypercoagulable states. **J. Am Acad Dermatol** 1990; 23:1
- Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis and treatment. **Curr Opin Pulm Med** 2003; 9: 393-7
- Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, et al. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. **Thromb Haemost** 1999; 82: 1215
- de Godoy JM, Batitaglia F, Braile DM. Superficial thrombophlebitis and anticardiolipin antibodies- report of association. **Angiology** 2001; 52:127
- Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, et al. **J. Vasc Surg** 1998; 27 :338
- Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, et al. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. **J Vasc Surg** 1996; 24:745
- Bergquist D, Jaroszewski H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. **Br Med J** 1986; 292:658
- Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**; 2005; 3: 1149-1151
- Lutter KS, Kerr TM, Roedersheimer LR, et al. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. **Surgery** 1991; 110:42
- Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. **J Vasc Surg** 1999; 30:1113
- Bounemeaux H, Reber-Wasem MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. **Arch Intern Med** 1997; 157:1822
- Skillman JJ, Kent KC, Porter DH, Kim D. Simultaneous occurrence of superficial and deep thrombophlebitis in the lower extremity. **J Vasc Surg** 1990; 11:818
- Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study. **Angiology** 1999; 50:523
- Fernández L. Superficial phlebitis. **Up to date** 2005 Vol 13 No 2
- Mc Coll MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Superficial vein thrombosis: incidence in association with pregnancy and prevalence of thrombophilic defects. **Thrombosis & Haemostasis** 1997; 78:1183
- Ferrari E, Pratesi C, Scaricabarozzi I. A comparison of nimesulide and diclofenac in the treatment of acute superficial thrombophlebitis. **Drugs** 1993; 46 Suppl 1:197
- Lozano FS, Almazan A. Low molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. **Vasc Endovascular Surg** 2003; 37: 415-20.
- Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, Camporese G, Rosso F, Mosena L, Andreozzi GM, Prandoni P. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. **Haematologica** 2002; 87: 523-7
- The STENOX Study Group. A randomized double-blind comparison of low-molecular-weight heparin, a non-steroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial-vein thrombosis. **Arch Intern Med** 2003; 163: 1657-63
- Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. **Chest** 2004; 126: 401S-28S
- The Vesalio Investigators Group. High vs low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. **J Thromb Haemost** 2005; 3: 1152-7

Tratamiento Antitrombótico de la Fibrilación Auricular No Valvular en el Anciano

Carlos G. Fondevila



**SUPLEMENTO
DE LA REVISTA
DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA**

*Prof. Adjunto de Medicina II-Hematología.
Universidad del Salvador. Buenos Aires.
c_fondevila@hotmail.com*

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 16-21
Diciembre, 2007

1. INTRODUCCIÓN

La FA es la taquiarritmia más frecuente y un importante factor de morbilidad y mortalidad, no sólo por falla de bomba, sino por la aparición de complicaciones tromboembólicas y ACV.

Infrecuente por debajo de los 50 años, la prevalencia de la FA aumenta con la edad, llegando a ser mayor al 10% en mayores de 80 años.

De acuerdo a la patología concomitante, se la ha clasificado en: aislada o solitaria, valvular o reumática y no valvular (FANV). Esta última es la forma más frecuente en la actualidad, representando más del 60% del total y es uno de los principales factores de riesgo de ACV, responsable de hasta el 15% de las isquemias cerebrales y cerca del 25% de aquéllas que ocurren en la población mayor de 80 años. Los ACV que resultan de una FA suelen ser de consecuencias graves: la FA duplica el riesgo de incapacidad permanente y ocasiona mayor mortalidad que un ACV de otra causa.¹

Antes de los '90s, el tratamiento antitrombótico se limitaba a personas con FA valvular o reumática y aquellas con embolismo previo. Los pacientes con FA solitaria, no se consideraban candidatos a recibir profilaxis primaria ya que su riesgo embólico era similar al observado con ritmo sinusal.

Los pacientes con FA valvular o mitral recibían dicumarínicos en forma empírica, careciéndose hasta el presente de estudios controlados, considerados, en esta población, de realización imposible por motivos éticos.

En pacientes con historia de embolismo previo, el estudio EAFT 2 mostró un beneficio significativo de warfarina (W) con un 58% de reducción del riesgo relativo de recurrencia mientras que aspirina mostró una

reducción no significativa del 17%. Un estudio reciente de prevención secundaria, realizado en pacientes con FANV y una edad media de 80 años, mostró que los anticoagulantes orales (AO) redujeron significativamente el riesgo de muerte (HR 0.47) y de recurrencia (HR 0.31) mientras que el uso de antiplaquetarios (versus anticoagulantes) fue el único factor determinante de la recurrencia. Aún descontando el aumento de casos de sangrado cerebral de 0.3 a 1.1% anual, el beneficio neto fue evidente y la tasa de recurrencia pasó de 16.3% a 5.5% anual con W.³

Respecto de la FANV, numerosos trabajos de diseño adecuado demostraron la utilidad de la profilaxis antitrombótica primaria.¹ Los AO se acompañaron de una reducción del riesgo embólico cercana al 66% mientras que la aspirina redujo el riesgo en menos de 22%. Los dicumarínicos demostraron eficacia en todos los grupos estudiados. La eficacia de la aspirina sólo fue significativa en menores de 75 años y consistió, especialmente, en prevenir el ACV no invalidante y el ACV no embólico, mientras que la RRR del ACV con secuelas fue de tan sólo 13%.⁴ Los AO aumentan el riesgo de sangrado mayor de 0.9% a 2.2% y duplican el riesgo de sangrado cerebral de 0.2-0.3% a 0.4-0.6%.⁵ El efecto protector de los AO alcanza su máximo con una RIN por encima de 2.0 mientras que el sangrado grave aumenta rápidamente con una RIN superior a 4.0. La RIN ideal parece estar entre 2 y 3. Una RIN menor a 2.0 se acompaña de más embolismo y de consecuencias más graves.^{5a} Por su parte, la aspirina incrementa el riesgo de sangrado cerebral en un 40%,⁵ presentando una mortalidad a 30 días similar a la de AO en una RIN <2.0.^{5a}

A pesar de la evidencia favorable mostrada por los

estudios de prevención primaria, la incorporación de los AO al uso clínico ha sido baja. Revisiones recientes mostraron que sólo el 60% de los pacientes potencialmente elegibles, recibía anticoagulantes orales.¹ Entre otras causas, se ha argumentado que la población incluida en dichos ensayos no era representativa del paciente común o de la práctica cotidiana.

Es en la población añosa con FA dónde esta inapropiada sub-utilización de la profilaxis resulta tan o más preocupante en cuanto que el anciano con FA presenta un riesgo elevado de embolismo grave, siendo el paciente que tendría más por ganar con la indicación del tratamiento anticoagulante preventivo. En algunos estudios la edad fue la responsable única de que la indicación de AO cayera del 42% al 29% en sujetos mayores de 75 años.⁶ Existen varias razones por las cuales los médicos descreen del beneficio de los AO en esta población (Tabla I). Entre otras, podría deberse a la percepción de un mayor riesgo de sangrado, a la sobreestimación de diferentes situaciones comórbidas frecuentemente asociadas con la ancianidad o a la subestimación del riesgo de ACV. Una búsqueda bibliográfica sugiere que muchas de aquellas razones surgen de prejuicios antes que de datos concretos.

2. EL CASO PARTICULAR DEL PACIENTE ANCIANO CON FANV

La FA es un hallazgo frecuente en poblaciones añosas y la prevención del embolismo sistémico en FA es una de las dos principales indicaciones de AO en mayores de 75 años.

Aunque el riesgo de sangrado intracerebral aumenta con la edad, lo mismo ocurre con el riesgo de embolismo.

Los pacientes añosos poseen un riesgo más elevado de embolismo grave.

El estudio ISCOAT⁷ encontró que el riesgo relativo de sufrir un tromboembolismo fatal por encima de los 75 años era de 2.5. Un metaanálisis de los estudios de prevención primaria en FANV⁸ y varios modelos de estratificación de riesgo han identificado a la edad como un factor de riesgo para embolismo, especialmente cerebral (Tabla II). Una edad >65 y, especialmente >75 años, se asoció en forma consistente con el riesgo de sufrir un ACV⁹ (Figura 1). En el Framingham Study-Stroke el riesgo atribuible de ACV pasó de 1.5% en <59 años a 25% en >80 años, así como la tasa de ACV pasó de 1.3% pacientes/año en el grupo 50-59 años, a 5.1% pacientes/año en aquellos entre 80 y 89 años.^{9a}

Los pacientes ancianos poseen un riesgo de sangrado más elevado.

Una edad avanzada y una RIN elevada se han asociado en forma consistente con la aparición de sangrado asociado a AO.

La edad por encima de los 60 o 65 años fue identificada por diferentes scores como un factor de riesgo de sangrado en pacientes ambulatorios tratados con dicumarínicos. Con frecuencia a la edad se asocian otras situaciones de riesgo (Tabla III). El estudio ISCOAT⁷ mostró que el riesgo de sangrado mayor se duplica por encima de los 75 años, mientras que el de sangrado cerebral pasó de 0.2 a 1.1 por 100 pacientes/año. Un subestudio en pacientes con FA, encontró que el sangrado mayor fue 6.6 veces mayor por encima de los 75 años respecto de los <70 años.¹⁰ Sin embargo, en otro ensayo no se encontró mayor frecuencia de sangrado con una RIN media de 2.5.¹¹

Por su potencial devastador, el sangrado de localización cerebral es especialmente serio. Estudios observacionales de FANV en >75 años mostraron que los AO aumentan 3 veces la incidencia de sangrado cerebral (hematoma subdural o hemorragia intraparenquimatosa). Por cada década, el odds ratio aumenta 2 veces para hematoma subdural y 1.3 veces para sangrado intracerebral. Los pacientes >85 años presentan un riesgo adicional de 2.5 veces respecto de aquellos <75. Otros factores pueden favorecer la aparición de sangrado cerebral en ancianos: HTA, historia de enfermedad vasculocerebral o presencia de alteraciones microvasculares (leucoaraiosis o microsangrados en la RM).⁵

En relación con la intensidad de la anticoagulación, en el estudio ISCOAT el sangrado se asoció con una RIN >4.5 (>3.0 para sangrado cerebral). Las publicaciones concuerdan que una RIN de 2 a 3 cuidadosamente monitoreada, duplica el riesgo de sangrado cerebral. Una RIN >3.5 presenta un odds ratio de 5.0 respecto de una RIN 2-3; mientras que una RIN <2.0, no presenta menor riesgo que una de 2 a 3.^{12, 13}

El estudio SPAF II es uno de los pocos que incluyó un gran número de pacientes muy ancianos. La frecuencia de ACV entre W (RIN hasta 4.5) y aspirina fue similar. En >75 años, la W aumentó significativamente el sangrado (en especial el cerebral). El incremento en la tasa de sangrado cerebral consumió todo el beneficio mostrado por W en la reducción de la isquemia. La mayoría de los sangrados ocurrió con RIN >3.0 y en un contexto de pobre control de la HTA.¹⁴

3. ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CONVENCIONAL

Dado que los pacientes añosos muestran una mayor tendencia al sangrado, (cerebral), en especial con una RIN mayor de 3.0 ¿qué ocurriría con una RIN menor? ¿qué ocurriría utilizando sólo aspirina?

Se ha calculado que una RIN de 1.6 a 2.5 retiene el 80% de la eficacia de una RIN de 2 a 3.15

Comparada con una RIN 2-3, una RIN de 1.7 presenta un odds ratio de 2.0 y para una RIN de 1.5 el odds ratio llega a 3.3.15

Los estudios SPAF III y AFASAK 2 compararon un tratamiento anticoagulante estándar (RIN 2-3) con otro de intensidad reducida en una población de alto riesgo (edad media 72 años e historia de embolismo, HTA o disfunción del VI). El estudio SPAF III utilizó como comparador una RIN de 1.2 a 1.5 más aspirina 325 mg/d.16 En el estudio AFASAK 2 la comparación fue con una RIN de 1.15 o 300 mg/d de aspirina o ambas.17 Las conclusiones del estudio SPAF III motivaron el cierre prematuro del otro estudio. Los resultados, coincidentes en ambos, fueron desalentadores ya que mostraron que una RIN menor de 2.0 brindaba menor eficacia y similar sangrado. El uso adicional de aspirina no mejoró la eficacia.

En un estudio que midió la sobrevida ajustada por calidad de vida en ancianos con FANV y riesgo de sufrir caídas, la profilaxis primaria con AO agregó 2 años (versus aspirina) y 3 años (versus no tratamiento) de QALY. Mientras la propensión a sufrir caídas no modificó los resultados, la edad y el riesgo basal de ACV fueron importantes en la selección del tratamiento. 18

La aspirina es una alternativa para el paciente de riesgo bajo o moderado (aquel que no presenta otro factor de riesgo embólico aparte de la edad, CHADS2 0-1). Cuanto mayor sea el riesgo de sufrir un embolismo invalidante, menor será la protección brindada por la aspirina: en el estudio SPAF I la aspirina ofreció una protección modesta y limitada al subgrupo de pacientes menores de 75 años o con enfermedad relativamente leve.4 Los resultados del estudio SPAF II fueron coincidentes: la aspirina fue ineficaz en la prevención del embolismo en pacientes con factores de riesgo a cualquier edad14 (Tabla IV). Los dos estudios ACTIVE (si bien no específicamente dirigidos a población añosa) han explorado alternativas a la anticoagulación convencional, comparando aspirina/clopidogrel con aspirina (rama A) o warfarina RIN 2-3 (rama W). La clara superioridad de W en la prevención de eventos embólicos motivó el cierre prematuro de la rama W.

La ACCP recomienda utilizar AO a RIN 2-3 en todo paciente >75 años, aún si no tuviera otros factores de riesgo (recomendación grado 1A).19 Otra publicación recomienda considerar anticoagulación crónica en todo paciente sin contraindicaciones y que tenga un CHADS2 \geq 1. En aquellos cuyo score sea \geq 2, la AO deberá ser usada siguiendo las guías publicadas. 20 En cambio, la ACC/AHA/ESC consideró a la edad >75 años, cuando es el único factor de riesgo, como un riesgo moderado, que puede tratarse con AO o aspirina de acuerdo al riesgo anticipado de complicaciones he-

morrágicas, a la competencia presunta para el cumplimiento crónico de las pautas de anticoagulación y a las preferencias personales del paciente (recomendación grado IIaA).21 Esta diferente valoración del riesgo embólico implícito en una edad >75 años parece deberse sólo a la diferente valoración que expertos diferentes hacen de la misma evidencia. El estudio BAFTA (Birmingham area fibrillation treatment of the aged) permitirá una comparación objetiva entre ambas opciones: pacientes mayores de 75 años con FANV tratados con AO RIN 2-3 o aspirina 75 mg/d.

4. CONCLUSIONES

En el paciente añoso con FANV, el tratamiento antitrombótico deberá seleccionarse luego de evaluar el riesgo individual de sangrado y de embolismo. Esta población presenta un riesgo aumentado de sangrado, especialmente cerebral, y, simultáneamente, un mayor riesgo de embolismo (aún en ausencia de otros factores de riesgo). Constituye la población que más se beneficiaría de la profilaxis primaria. Si bien esta población está más expuesta a situaciones de riesgo potencial (comorbidez, polifarmacia, dificultades en la memoria, propensión a sufrir caídas o simplemente vivir solo), la evidencia que liga estas situaciones con una mayor propensión al sangrado es pobre o anecdótica.

En la mayoría de los modelos de estratificación de riesgo, la edad por encima de los 75 años identificó a pacientes de alto riesgo.

En relación al riesgo de sangrado cerebral, la anticoagulación de un paciente en sus 70s puede considerarse relativamente segura si la intensidad se controla cuidadosamente. En relación a una RIN menor a 2.0, la evidencia actual es desalentadora. Un consenso incluyó en sus recomendaciones la opción de una RIN 1.6-2.5 para aquel paciente >75 años con alto riesgo de sangrado aunque sin contraindicación franca. Dicha recomendación se basó sólo en opinión de expertos (grado IIaC), no siendo validada por ninguna referencia bibliográfica.22 En la versión actualizada de dicho consenso, dicha opción bajó a un grado IIbC, indicando que el panel de expertos está ahora "menos seguro de la utilidad o eficacia de la intervención o que consideró a la evidencia que avala dicha indicación como menos definitiva".21

La aspirina ofrece una protección insuficiente y debe considerarse sólo como una alternativa en pacientes sin otros factores de riesgo o que presenten contraindicaciones. La tabla V resume las contraindicaciones para el uso de dicumarínicos en pacientes añosos.23 En estos casos, así como en otras situaciones particulares representadas en la Tabla VI,21, 24 la aspirina en dosis de 81 a 325 mg/d será el tratamiento de elección (recomendación grado IA).

En relación a aquellos pacientes que superaron los 80s y entran a los 90s, carecemos de estudios con un número suficiente de estos pacientes excepcionalmente longevos. Un paciente muy anciano pero con una excelente calidad de vida, totalmente activo, física intelectual y socialmente, puede verse devastado más allá de lo físico por un embolismo y podría beneficiarse de una prevención primaria. En estos casos parece adecuado: 1. reconocer la edad biológica antes que la cronológica; 2. individualizar el tratamiento, discutiendo el beneficio y el riesgo de las diferentes opciones terapéuticas; 3. averiguar y respetar las preferencias personales del paciente (disenso informado).

En cuanto a profilaxis secundaria, sendos trabajos, uno de ellos realizado en población muy anciana, fueron coincidentes en demostrar la superioridad de los AO sobre la aspirina y que el riesgo de embolismo cuando no reciben OA excede el de sangrado cuando lo reciben.

BIBLIOGRAFIA

- Lane D, Lip GYH. Anti-thrombotic therapy for atrial fibrillation and patients' preferences for treatment. **Age and Ageing** 2005; 34: 1-3
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. **Lancet** 1993, 342: 1255-62.
- Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Manos E, Peppes V, Vemmos K. Efficacy of anticoagulation for secondary stroke prevention in older people with non-valvular atrial fibrillation. a prospective case series study. **Age and Ageing** 2005; 34: 35-40.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study: final results. **Circulation** 1991, 84: 527-39.
- Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy. Recent data and ideas. **Stroke** 2005; 36: 1588-93.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y y col. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. **N Engl J Med** 2003; 349: 1019-26.
- Gage BF, Boechler M, Doggette AL y col. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in Medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. **Stroke** 2000; 31: 822-27.
- Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. Palareti G, Hirsh J, Legnani C y col. **Arch Int Med** 2000; 160: 470-8.
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. **Arch Int Med** 1994, 154: 1449-57.
- Lip GYH, Boos CJ. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. **Heart** 2006; 92: 155-61.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. **Stroke** 1991; 22: 983-8.
- Pengo V, Lenani C, Palaretti G on behalf of the ISCOAT Study Group. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. **Thromb Haemost** 2001; 85: 418-22.
- Copland M, Walker ID, Teit RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. **Arch Int Med** 2001, 161: 2125-28.
- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. **Ann Int Med** 1994; 120: 897 902.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM y col. Advanced age, anticoagulation intensity and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. **Ann Int Med** 2004; 141: 745-52.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study. **Lancet** 1994, 343: 687-91.
- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. **N Engl J Med** 1996; 335: 540-46.
- Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. **Lancet** 1996; 348: 633-8.
- Gullov AL, Koefoed B, Petersen P y col. Fixed mini-dose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study. **Arch Int Med** 1998; 158: 1513-21.
- Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. **Arch Int Med** 1999; 159: 677-85.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Chest 2004, 126: 429S-56S.
- Nattel S, Opie L. Controversies in atrial fibrillation. **Lancet** 2006; 367: 262-72.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS y col. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - Executive summary. A report from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force in Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice guidelines and Policy Conferences (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). **Circulation** 2006; 114: 700-52.
- Fuster V, Rydén LE, Asinger RW y col. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force in Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice guidelines and Policy Conferences. **J Am Coll Cardiol** 2001; 38: 1231-66.
- Man-So-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. **Arch Int Med** 2003, 163: 1580-86.
- Kamath S, Lip GY. Atrial fibrillation in the elderly: anticoagulation strategies and indications in the very elderly. **Am J Geriatr Cardiol** 2002; 11: 357-62.

Tabla I. Algunas causas de la subutilización de los AO en el paciente añoso con FANV

- Subestimar el riesgo embólico a la par de sobrestimar el de hemorragia, en especial el sangrado cerebral, adoptando una actitud de “evitar el riesgo”. Un trabajo señala que el impacto negativo que ejerce sobre una futura prescripción un episodio de sangrado bajo anticoagulación es mayor que el que ejercen los episodios embólicos que ocurren en ausencia del mismo.
- Prejuicios respecto a que los pacientes rechazarán el tratamiento. Un estudio muestra que, puestos a elegir los pacientes mayoritariamente eligen evitar el ACV.
- Los pacientes de más de 80 años representaron menos del 10% de la población analizada en los estudios de prevención primaria. Las conclusiones de dichos estudios podrían no aplicarse a la población añosa.
- Historia previa de enfermedad cerebrovascular
- Incompetencia presunta en el manejo de los AO
- Rango terapéutico seguro más estrecho en ancianos
- Mayor dificultad en mantener la RIN dentro del rango
- Mayor inestabilidad de la marcha y riesgo de caídas
- Los AO se ubican en el grupo de fármacos responsable del mayor número de efectos adversos en ancianos

Tabla II. Edad y riesgo de embolismo en FANV

<i>Estudio</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>Riesgo relativo</i>
AFI	>65	1.4 por c/década
SPAF I-II	>75	1.8 por c/década 3.8 en mujeres >75
CHADS2	>75	1 punto en el score

Tabla III. Posibles causas de la mayor frecuencia de sangrado en ancianos

- Mayor prevalencia de leucoaraiosis o de angiopatía amiloide cerebral.
- Posible alteración de la integridad de la pared vascular en pacientes con FA
- Deterioro cognitivo o sensorial
 - Menor adherencia al tratamiento
- Presencia de comorbidez
- Polifarmacia
 - Uso simultáneo de ≥ 4 drogas RR x 2.3
 - Uso simultáneo de aspirina OR 1.5
- Mayor frecuencia de sobreanticoagulación (25% en >80 vs. 15% en <60 años)
 - dieta pobre, menos ingesta o absorción de vitamina K
 - cambios en la farmacocinética de los dicumarínicos

Tabla IV. Eficacia de diferentes terapéuticas antitrombóticas en FANV según edad y presencia de factores de riesgo

<i>Edad</i>	<i>Presencia de factores de riesgo</i>	<i>Eventos (x 100 pac./año)</i>	<i>Warfarina Aspirina</i>
<75	No	1	0.5
	Si	1.5	2.9 (s)
>75	No	2.5	1.8
	Si	4.2	7.2 (s)

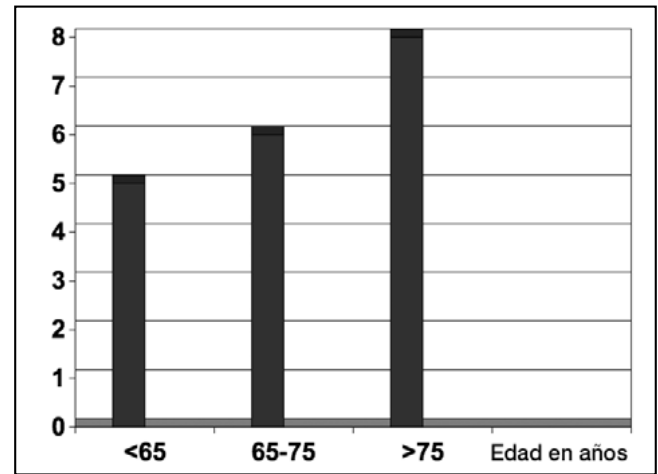
(s) significativo versus grupo sin factores de riesgo.

Tabla V. Contraindicaciones para el uso de AO en FANV del anciano

- Diátesis hemorrágica
- Trombocitopenia <50000
- RIN elevada
- HTA mal controlada
- Incumplimiento con la medicación, las dosis o los controles

Tabla VI. FANV en ancianos: cuándo optar por aspirina en lugar de AO

- CI definitiva para AO
- Ausencia de una indicación definitiva para AO:
 - riesgo embólico no-alto
 - . FA sin factores de riesgo (AAS es 1ra. elección)
 - . un sólo factor de riesgo débil o moderado
- Presencia de algún factor de riesgo para el uso de AO:
 - riesgo de sangrado aumentado pero sin CI clara
 - medicación o comorbidez concomitante que aumente el riesgo de sangrado o interfiera con el control de la anticoagulación
 - no está garantizado el cumplimiento de las dosis y de las pautas generales de manejo del anticoagulado crónico o la accesibilidad a controles regulares y frecuentes o a una supervisión médica que permita reevaluar en forma periódica el riesgo/beneficio del tratamiento anticoagulante.
- Preferencia individual del paciente

Figura 1. Incidencia de ACV por 100 pacientes/año en pacientes con FANV no anticoagulados

Oclusion Vascular Aguda de Retina

Dra Cecilia Colorio



SUPLEMENTO DE LA REVISTA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGIA

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 22-26
Diciembre, 2007

La oclusión vascular aguda de retina puede conducir a la disminución de la agudeza visual y a la ceguera, y constituye un tema controvertido para el hematólogo tanto en lo que se refiere a su fisiopatología, características clínicas y manejo terapéutico.

Las oclusiones arteriales, usualmente de tipo embólicas, por lo general resultan mucho más devastantes y se asocian a factores de riesgo, patogénesis, clínica, pronóstico y manejo diferente de las oclusiones agudas venosas, las cuales son siempre de causa trombótica. La oclusión de la arteria central de retina puede en ciertos casos obedecer a otras causas no embólicas, asociadas a una condición de peor pronóstico en cuanto a la visión. La oclusión de las ramas de esta arteria constituye un fenómeno casi invariablemente embólico, con pérdida sólo de visión segmentaria, la cual dependerá del área de retina involucrada.

OCCLUSION VENOSA

La oclusión venosa de retina puede ser de diferente localización:

- Oclusión de vena central de retina (VCR) isquémica y no isquémica
- Oclusión venosa hemicentral de retina
- Oclusión de rama: ésta a su vez puede obedecer a oclusión venosa de rama mayor (usualmente involucra un cuarto o más de la retina), u oclusión venosa de rama macular (afecta sólo la región de la mácula).

La tasa de oclusión de VCR aumenta significativamente con la edad¹. El 51% de los pacientes con oclusiones venosas presentan su primer episodio a partir de los 65 años. La mayoría de estos eventos oclusivos

son isquémicos (67 vs 44). Por el contrario, la mayoría de oclusiones en pacientes menores de 45 años son de tipo no isquémico (18 vs 7%)²⁻⁴.

La oclusión no isquémica de retina es una entidad relativamente benigna, con escotoma central, debido esencialmente a edema macular. Prácticamente no presenta riesgo de neovascularización ocular⁵. En cambio, la oclusión isquémica es una entidad mucho más severa, con alto riesgo de neovascularización ocular y ceguera, y poca chance de mejoría en la visión. Ambas entidades pueden diferenciarse mediante la retinofluoresceinografía⁶. También pueden utilizarse pruebas funcionales para diferenciarlas (agudeza visual, campo visual con perímetro de Goldmann, defecto relativo aferente pupilar y electroretinografía)⁷.

La oclusión de VCR tiene una etiología multifactorial y ha estado asociada con un aumento del riesgo de muerte de causa cardiovascular y de stroke⁸. El glaucoma, la hipertensión ocular y sistémica, la presencia de signos de aterosclerosis en los vasos de la retina constituyen factores de riesgo para la trombosis de VCR^{9,10}. También puede observarse acompañando a enfermedades sistémicas tales como lupus eritematoso sistémico¹¹, diabetes o síndromes mieloproliferativos^{12,13}. La mayoría de los factores de riesgo para trombosis venosa ocurren esporádicamente en la trombosis de retina, y parecen no tener mayor relevancia en la fisiopatología.

Existen algunos reportes de anomalías trombofílicas (congénitas y adquiridas) y mayor incidencia de trombosis retiniana^{14,15}. Se han descrito casos aislados en relación con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos^{16,17}, déficit de antitrombina¹⁸, ho-

mocigocidad para el factor V Leiden^{19,20}, displasmienogemia y niveles elevados de lipoproteína a²¹, la presencia de la variante termolábil de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa²², la mutación 20210 GA del gen de protrombina^{23,24}, deficiencia de factor XII²⁵, déficit de proteína Z²⁶, así como déficits combinados^{27,28}. La presencia de factor V Leiden heterocigota y su asociación con trombosis venosa de retina resulta controvertida. Sólo el 4,7% de pacientes con trombosis de VCR presentaron factor V Leiden heterocigota, prevalencia similar a la de la población general²⁹. La anomalía trombofílica que más frecuentemente se asocia a trombosis arterial y venosa de retina es sin duda la hiperhomocisteinemia³⁰⁻³⁴. Si bien algunos autores lo avalan, otros no recomiendan el estudio completo y rutinario de trombofilia a todo paciente con diagnóstico de trombosis venosa de retina como manifestación trombotica única, sobre todo en mayores de 50 años^{8,35,36}.

Los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina) suelen observarse en aproximadamente el 20% de las oclusiones retinianas, tanto arteriales como venosas, en vasos centrales o en sus ramas³⁷.

Como la retina es un delgado y delicado tejido neural, la presencia de edema y/o hemorragia a ese nivel resulta altamente destructiva. Esto debe ser tenido en cuenta sobre todo al momento de antiagregar o anticoagular a estos pacientes,³⁶. Por tal motivo algunos oftalmólogos contraindican cualquiera de estas dos medidas terapéuticas alegando que éstas pueden resultar contraproducentes y perjudicar la evolución³⁸. Además, a diferencia de la trombosis venosa en otros sitios, la de VCR no produce complicaciones embólicas. Por otro lado, los anticoagulantes orales no previenen la aparición de trombosis de VCR. Esta puede ocurrir en pacientes anticoagulados por enfermedades sistémicas, y las características clínicas y evolución resultan similares a las de los pacientes que no recibían previamente terapia anticoagulante oral³⁹.

Los agentes trombolíticos sólo resultan efectivos cuando son administrados por vía intravenosa dentro de las primeras horas de instalada la trombosis de VCR^{40,41}. Algunas publicaciones aisladas avalan el uso de t-PA intravítreo para resolver el edema macular y mejorar la agudeza visual en pacientes con oclusión de rama venosa de retina⁴². También existen reportes aislados de canulación de vena retinal e inyección de t-PA, con buenos resultados⁴³. Es escasa la evidencia que avala el uso de terapia trombolítica. La mayoría de las publicaciones respecto de este tópico son reportes aislados de casos, de tipo retrospectivo. En la práctica, la gran mayoría de pacientes son vistos por el oftalmólogo varias horas o incluso días después del episodio agudo. En estos casos el trombo ya se encontrará or-

ganizado, apareciendo vasos de neoformación y fibroblastos que lo convierten en tejido conectivo vascular⁴⁴. Además, estudios histopatológicos indican que la oclusión de la VCR sólo está parcialmente causada por el trombo ya que los principales responsables de la oclusión son la proliferación endotelial y la compresión del nervio óptico por cambios en la arteria central de retina adyacente y en la vaina adventicia común³⁶.

Hasta el momento, ninguna droga o tratamiento farmacológico ha demostrado, en ensayos prospectivos randomizados, reducir la incidencia de oclusión aguda venosa retiniana o alterar el curso natural de la enfermedad³⁹.

En algunas circunstancias puede desarrollarse oclusión venosa y arterial de retina de manera simultánea. Cuando el sitio de oclusión de la vena central está localizado en la lámina cribosa o muy cercano a ella produce oclusión secundaria de la arteria central. En este caso, la oclusión arterial es debido a un bloqueo hemodinámico secundario, y no a trombosis o embolia^{45,46}.

En resumen, el tratamiento antitrombótico para oclusión aguda venosa de retina sólo estaría destinado a los pacientes jóvenes con trombofilia asociada, o ante la presencia de otras comorbilidades que requieran anticoagulación. El estudio de trombofilia está justificado en pacientes jóvenes y en aquéllos que desarrollan trombosis recurrentes.

OCLUSION ARTERIAL

La oclusión de la arteria central de retina (ACR) cursa con pérdida de la visión ocular en forma brusca y masiva constituyendo una urgencia oftalmológica. Suele asociarse a los factores de riesgo clásicos para enfermedad arterial y al síndrome metabólico⁴⁷. Cuando ocurre oclusión completa y permanente de la arteria central la circulación de la retina se da a través de colaterales vía anastomosis capilares cilio-retinales, dentro de la cabeza del nervio óptico, y circulación colateral vía anastomosis pial e intraneural. Al cabo de varias semanas o días la circulación de la retina se restablece en grado variable a través de estas anastomosis. Sin embargo, la mejoría espontánea en la visión se estima que ocurre en aproximadamente menos del 15% de los pacientes que desarrollaron oclusión de ACR. La embolia retinal también está asociada a una mayor incidencia de mortalidad por stroke⁴⁸.

Existen tres motivos principales por los cuales puede ocurrir la oclusión transitoria de la ACR:

1) Impacto transitorio de un émbolo: la ACR puede ocurrirse en forma transitoria por un émbolo que impac-

te durante algunas horas y que luego migre y se aloje distalmente en las ramas de ésta, o puede ocurrir que se lise espontáneamente y desaparezca. Al momento de realizar la angiografía con fluoresceína, ésta suele ser normal.

2) Hipotensión arterial nocturna en pacientes con isquemia ocular crónica: estos pacientes usualmente despiertan por la mañana descubriendo la pérdida en la visión. Muchos de ellos se encuentran bajo tratamiento con drogas antihipertensivas. En estos casos suele existir hipoflujo en la ACR, que se suma a isquemia ocular por estenosis u oclusión de las arterias carótida u oftálmica preexistentes. Esto da como resultado daño isquémico retinal permanente e infarto retinal con pérdida de la visión. Cuando el paciente se despierta la presión arterial retorna a valores normales y la retinofluoresceinografía en ese momento muestra circulación retinal normal o apenas afectada.

3) Vasoespasmo transitorio de la ACR: la serotonina liberada por activación plaquetaria en las placas arterioscleróticas de carótidas desencadena vasoespasmo y oclusión completa y transitoria de la ACR y/o arterias ciliares posteriores⁴⁹.

La principal causa de oclusión permanente de ACR es la embólica, lo cual obliga en todos los casos a realizar eco-doppler cardíaco (de preferencia transesofágico, para mejor visualización de cavidades izquierdas y arco aórtico) y de vasos de cuello⁵⁰. Causas poco comunes incluyen vasculitis⁵¹ y compresión ocular durante ciertos procedimientos quirúrgicos.

La amaurosis fugax puede deberse a isquemia transitoria tanto de retina como de la cabeza del nervio óptico. Este último caso puede observarse en la arteritis de células gigantes que causan trombosis de arterias ciliares posteriores, provocando isquemia transitoria de la cabeza del nervio óptico, sin que exista embolia a nivel de retina. También la amaurosis fugax puede ser provocada por oclusión vasospástica temporaria de la ACR.

Muchos autores destacan el rol del tratamiento fibrinolítico, con la finalidad de disolver el émbolo que ocasionó la oclusión de la ACR y de esta manera restablecer la normal circulación retinal^{52, 53,54}. Sin duda la embolia es la principal causa de oclusión de ACR, a partir de carótidas o corazón. Pero según el estudio de Arruga y Sanders⁵⁵ las embolias retinales son de colesterol en el 74% de los casos, de material calcificado en el 10,5% y de material fibrino-plaquetario sólo en el 15,5% de los casos. De manera que los agentes fibrinolíticos no pueden disolver los émbolos en los dos primeros casos. Por lo tanto, en alrededor del 85% de casos no existe una base racional para el uso de estos agentes. Obviamente también resultarían

inefectivos en los casos de oclusión de ACR por isquemia, hipotensión arterial nocturna o vasoespasmo. En un estudio con 62 pacientes⁵⁶ con oclusión de ACR no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución de la agudeza visual entre los que recibieron fibrinólisis intraarterial versus tratamiento convencional. Además los primeros tuvieron riesgo incrementado de stroke con tratamiento trombolítico, respecto del último grupo. Un meta-análisis de todos los estudios publicados sobre fibrinólisis intraarterial en oclusión de ACR concluyó que la metodología en varios de estos estudios era insatisfactoria, y que el uso de terapia fibrinolítica superselectiva para oclusión de ACR no puede ser recomendada a la luz⁵⁷ de la evidencia actual. Actualmente se está llevando a cabo en Alemania el estudio EAGLE, prospectivo randomizado, para comparar la terapia standard versus la fibrinolítica⁵⁸.

Es importante destacar que en muchas situaciones se puede llegar a recuperar espontáneamente la agudeza visual en días o semanas, sin que medie tratamiento alguno. Cuando se evalúa la probable fuente embolígena se deberá considerar en el eco doppler de vasos de cuello la presencia de placas ateroscleróticas, las cuales resultan más importantes que el grado de estenosis arterial para considerar a las carótidas como fuente embolígena, dado que la oclusión de ACR puede obedecer a microembolias provenientes de esas placas. Se debe tener en cuenta además que el doppler carotídeo sólo evalúa la porción cervical de la arteria. Nada nos informa sobre el trayecto intratorácico o intracerebral. De la misma manera, la ausencia de anomalías en el eco doppler cardíaco transtorácico no descarta al corazón como fuente embolígena probable. Es necesario acceder a métodos con mayor poder de resolución (ej, eco transesofágico), para detectar con mayor sensibilidad anomalías como probables fuentes embolígenas, sobre todo las localizadas en aurícula izquierda o en aorta ascendente.

Como ya se destacara anteriormente, a veces al momento de realizar la retinofluoresceinografía no se ve el émbolo impactando en el lecho vascular retinal. Es un hecho bastante común la migración del embolo, sin que ello excluya la embolia.

Las recomendaciones derivadas del North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)⁵⁹ para el manejo de pacientes con oclusión de ACR o pérdida de la visión monocular transitoria son: realizar doppler carotídeo y ecocardiograma transesofágico. Si el primero revela estenosis significativa estaría indicada la arteriografía cerebral, hoy en día también reemplazada por angiorresonancia o angiografía, métodos no invasivos, mas económicos y rápidos. Si la arteria carótida interna presenta un grado de estenosis mayor al 70%, se indica endarterectomía

carotídea con o sin colocación de stent, según criterio hemodinámico. Con un grado de estenosis del 50 al 70%, la endarterectomía queda reservada para los hombres que han presentado uno o más ataques isquémicos transitorios. Con menos del 50% de estenosis se mantiene tratamiento médico. Si el ecocardiograma evidenciara fuente embolígena está indicada la anticoagulación oral en forma crónica. Se recomienda el agregado de aspirina ante el hallazgo de placas ateroscleróticas carotídeas.

BIBLIOGRAFÍA

- David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. **Ophthalmologica** 1988; 197: 69-74.
- Giuffrè G, Randazzo-Papa G, Palumbo C. Central retinal vein occlusion in young people. **Doc Ophthalmol** 1992; 80: 127-132.
- Fong A, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. **Surv Ophthalmol** 1993; 37: 393-417.
- Gupta A, Agarwal A, Bansal R, Chugh K. Ischaemic central retinal vein occlusion in the young. **Eye** 1993; 7: 138-142.
- Hayreh S. Retinal vein occlusion. **Indian J Ophthalmol** 1994; 42: 109-132.
- García -Arumi J, Boixadera A, Martínez-Castillo V, Castillo R, Dou A, Corcostegui B. Chorioretinal anastomosis after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. **Arch Ophthalmol** 2003; 121: 1385-1391.
- Hayreh S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. **Progress in retinal and eye research** 2005; 24: 493-519.
- Hayreh S, Zimmerman B, Mc Carthy M, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. **Am J Ophthalmol** 2001; 131: 61-77.
- Hayreh S, Zimmerman M, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemi-central retinal vein occlusion. **Ophthalmology** 2004; 111: 133-141.
- Cugati S, Wang J, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. **Arch Ophthalmol** 2006; 124: 726-732.
- Leibovitch I, Goldstein M, Loewenstein A, Barak A. Combined central retinal artery and vein occlusion in a patient with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology** 2001; 40: 1195-1196.
- Imasawa M, Iijima H. Multiple retinal vein occlusions in essential thrombocythemia. **Am J Ophthalmol** 2002; 133: 152-155.
- Tache J, Saffra N, Marshak H, Aithal S, Novetsky A, Huang Y. Retinal vein thrombosis as the presenting symptom of essential thrombocythemia. **Am J Med Sci** 2005; 329: 139-140.
- Janssen M, der Heijer M, Cruysberg J, Wollersheim H, Bredie S. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. **Thromb Haemost** 2005; 93: 1021-1026.
- Adamczuk Y, Iglesias Varela M, Martinuzzo M, Cerrato G, Forastiero R. Central retinal vein occlusion and thrombophilic risk factors. **Blood Coag Fibrinolysis** 2002; 13: 623-626.
- Wiechens B, Schroder J, Potzsch B, Rochels R. primary antiphospholipid antibody syndrome and retinal occlusive vasculopathy. **Am J Ophthalmol** 1997; 123: 848-850.
- Cobo-Soriano R, Sanchez-Ramon S, Aparicio M, Teijeiro M, Vidal P, Suarez-Leoz M, et al. Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective case-control study. **Am J Ophthalmol** 1999; 128: 725-732.
- Kuhli C, Jochmans K, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach L. Retinal vein occlusion associated with antithrombin deficiency secondary to a novel G9840C missense mutation. **Arch Ophthalmol** 2006; 124: 1165-1169.
- Greven C, Wall A. Peripheral retinal neovascularization and retinal vascular occlusion associated with activated protein C resistance. **Am J Ophthalmol** 1997; 124: 687-689.
- Larsson J. Central retinal artery occlusion in a patient homozygous for factor V Leiden. **Am J Ophthalmol** 2000; 129: 816-817.
- Iijima H, Gohdo T, Tsukahara S. Familial dysplasminogenemia with central retinal vein and cilioretinal artery occlusion. **Am J Ophthalmol** 1998; 126: 312-314.
- Loewenstein A, Winder A, Goldstein M, Lazar M. Bilateral retinal vein occlusion associated with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase mutation. **Am J Ophthalmol** 1997; 124: 840-841.
- Incorvaia C, Lamberti G, Parmeggiani F, Ferraresi P, Calzolari E, Bernardi F, et al. Idiopathic central retinal vein occlusion in a thrombophilic patient with the heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype. **Am J Ophthalmol** 1999; 128: 247-248.
- Peris-Martinez C, Diaz-Llopis M, Menezo J. Idiopathic central retinal vein occlusion in 2 siblings with the 20210 G-A prothrombin variant. **Arch Ophthalmol** 2002; 120: 1752-1754.
- Kuhli C, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C, Hattenbach L. Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion. **Am J Ophthalmol** 2004; 137: 459-464.
- Koren-Michowitz M, Eiting E, Rahimi-Levene N, Garach-Jehoshua O, Volcheck Y, Kornberg A. Protein Z levels and central retinal vein or artery occlusion. **Eur J Haematol** 2005; 75: 401-405.
- Vine A, Samama M. Screening for resistance to activated protein C and the mutant gene for factor V: Q506 in patients with central retinal vein occlusion. **Am J Ophthalmol** 1997; 124: 673-676.
- Duic J, Gveric-Krecak V. Recurrent incomplete central retinal vein occlusion in a patient with hereditary thrombophilia. **Acta Med Croatica** 2006; 60: 171-174.
- Gottlieb J, Blice J, Mestichelli B, Konkle B, Benson W. Activated protein C resistance, factor V Leiden, and central retinal vein occlusion in young adults. **Arch Ophthalmol** 1998; 116: 577-579.
- Biousse V, Newman N, Sternberg P. Retinal vein occlusion and transient monocular visual loss associated with hyperhomocystinemia. **Am J Ophthalmol** 1997; 124: 257-260.
- Vine A. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion. **Am J Ophthalmol** 2000; 129: 640-644.
- Chua B, Kifley A, Wong T, Mitchell P. Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study. **Am J Ophthalmol** 2005; 139: 181-182.
- Pinna A, Carru C, Zinellu A, Dore S, Deiana L, Carta F. Plasma homocysteine and cysteine levels in retinal vein occlusion. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2006; 47: 4067-4071.
- Rossi A, Colorio C, Puente D, Martinuzzo M, Cerrato G, Pombo G. Trombosis venosas en sitios no habituales. **Hematología** 2003; 7: 99.
- Ingerslev J. Thrombophilia: a feature of importance in retinal vein thrombosis? **Act Ophthalmol Scand** 1999; 77: 619-621.
- Hayreh S, Zimmerman M, Podhajsky P. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. **Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol** 2002; 240: 180-196.
- Palmowski-Wolfe A, Denninger E, Geisel J, Pindur G, Ruprecht K. Antiphospholipid antibodies in ocular arterial and venous occlusive diseases. **Ophthalmologica** 2007; 221: 41-6.
- Hayreh S. Management of central retinal vein occlusion. **Ophthalmologica** 2003; 217: 167-188.
- Mruthyunjaya P, Wirostko W, Chandrashekhar R, Stinnett S, Lai J, Deramo V, et al. Central retinal vein occlusion in

- patients treated with long-term warfarin sodium (Coumadin) for anticoagulation. **Retina** 2006; 26: 285-291.
40. Vallée J, Massin P, Aymard A, Paques M, Herbreteau D, Santiago P, et al. Superselective ophthalmic arterial fibrinolysis with urokinase for recent severe central retinal venous occlusion: initial experience. **Radiology** 2000; 216: 47-53.
 41. Vallée J, Paques M, Aymard A, Massin P, Santiago P, Adeleine P, et al. Combined central retinal arterial and venous obstruction: emergency ophthalmic arterial fibrinolysis. **Radiology** 2002; 223: 351-359.
 42. Murakami T, Takagi H, Kita M, Nishiwaki H, Miyamoto K, Ohashi H, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator to treat macular edema associated with branch retinal vein occlusion. **Am J Ophthalmol** 2006; 142: 318-320.
 43. Weiss J. Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein. **Am J Ophthalmol** 1998; 126: 142-144.
 44. Hayreh S. Venous occlusive disease: management 25 years ago. **Retina** 2006; 26 (Suppl 6): S51-S62.
 45. Fujino T, Curtin V, Norton E. Experimental central retinal vein occlusion: a comparison of intraocular and extraocular occlusion. **Arch Ophthalmol** 1969; 81: 395-406.
 46. Brown G, Duker J, Lehman R, Eagle Jr R. Combined central retinal artery-central vein obstruction. **Int Ophthalmol** 1993; 17: 9-17.
 47. Kosanovic-Jakovic N, Petrovic L, Risimic D, Milenkovic S, Matic D. Metabolic syndrome and central retinal artery occlusion. **Vojnosanit Pregl** 2005; 62: 935-8.
 48. Klein R, Klein B, Moss S, Meuer S. Retinal emboli and cardiovascular disease. **Arch Ophthalmol** 2003; 121: 1446-1451.
 49. Hayreh S, Piegors D, Heistad D. Serotonin induced constriction of ocular arteries in atherosclerotic monkeys: implications for ischemic disorders of retina and optic nerve head. **Arch Ophthalmol** 1997; 115: 220-228.
 50. Chin H, Yoon J, Moon Y, Oh J. Transthoracic echocardiography and carotid doppler ultrasound for detection of cardiac and carotid artery disease in patients with acute retinal artery obstruction. **Korean J Ophthalmol** 2004; 18: 148-153.
 51. Hamann S, Johansen S. Combined central retinal artery and vein occlusion in Churg-Strauss syndrome: case report. **Acta Ophthalmol Scand** 2006; 84: 703-706.
 52. Richard G, Lerche R, Knosp V, Zeumer H. Treatment of retinal arterial occlusion with local fibrinolysis using recombinant tissue plasminogen activator. **Ophthalmology** 1999; 106: 768-773.
 53. Kattah J, Wang D, Reddy C. Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator thrombolysis in treatment of central retinal artery occlusion. **Arch Ophthalmol** 2002; 120: 1234-1236.
 54. Butz B, Strotzer M, Manke C, Roeder J, Link J, Lenhart M. Selective intraarterial fibrinolysis of acute central retinal artery occlusion. **Acta Radiol** 2003; 44: 680-684.
 55. Arruga J, Sanders M. Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. **Ophthalmology** 1982; 89: 1336-1347.
 56. Framme C, Spiegel D, Roeder J, Sachs H, Lohmann C, Butz B, et al. Zentralarterienverschluss. Stellenwert der selektiven intraarteriellen Fibrinolyse. **Ophthalmologe** 2001; 98: 725-730.
 57. Beatty S, Au Eong K. Local intra-arterial fibrinolysis for acute occlusion of the central retinal artery: a meta-analysis of the published data. **Br. J. Ophthalmol** 2000; 84: 914-916.
 58. Feltgen N, Reinhard T, Kampik A, Jurklics B, Brukmann H, Schumacher M. Lysis therapy vs. conservative therapy: randomised and prospective study on the treatment of acute central retinal artery occlusion. **Ophthalmologe** 2006; 103: 898-900.
 59. Barnett H, Meldrum H, Eliasziw M. The appropriate use of carotid endarterectomy. **Can Med Assoc J** 2002; 166: 1169-1179.

Enfermedad de la Aorta Torácica Clínica y Terapéutica

Dra. Verónica Cortés Guerrieri



**SUPLEMENTO
DE LA REVISTA
DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA**

*Médica hematóloga, Servicio de Hematología,
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires
e-mail: vcortes@icba-cardiovascular.com.ar*

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 27-29
Diciembre, 2007

INTRODUCCIÓN

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos (ACVi) de causa tromboembólica representan el 15 a 30 % de todos ACVi.¹

La principal fuente cardioembólica es la fibrilación auricular (FA) que aumenta cinco veces el riesgo de ACVi y causa hasta un 25 % de estos en mayores de 80 años. Las placas aórticas complejas en la aorta ascendente y en el cayado aórtico son factores de riesgo para ACVi en pacientes con ritmo sinusal^{2,3,4} y aumentan el riesgo tromboembólico asociado a FA.⁵

ATEROMA AÓRTICO

Las placas aórticas se clasifican en simples o complejas por sus características en el ecocardiograma transesofágico (ETE). Son complejas las placas con un ancho mayor a 4mm, ulceradas, pedunculadas y/o con elementos móviles.⁶

PREVALENCIA

La prevalencia de ateroma en el arco aórtico en pacientes con enfermedad embólica reportada por diferentes grupos fue de 27%⁷, 21%⁸, 26%⁹, por el contrario solo se encontró 9%, 4% y 13% en los grupos control respectivamente. Sharifkazemi y col hallaron 32% de placas simples y 25% de complejas entre 100 pacientes con ACVi evaluados por ETE.¹

En el Stroke Prevention: Assessment of risk in a Community (SPARC) que enroló pacientes al azar, entre 588 pacientes mayores de 66,9 años encontraron 43,7% de placas aórticas (7,6% complejas), 8,4% en la aorta ascendente (0,2% complejas). En el cayado aórtico 31% de placas (2,2 complejas).¹⁰

ATEROMAS AÓRTICOS Y ENFERMEDAD CAROTÍDEA

La asociación entre ateromas y enfermedad embólica es independiente de otras causas de ACVi como enfermedad carotídea y fibrilación auricular; ya que los pacientes con otra fuentes de embolia han sido excluidos de los estudios⁷ y en otros dos estudios se realizaron análisis multivariado controlados.^{8,11}

De cualquier modo hay asociación entre estas dos patologías por lo cual potencialmente hay mas de una fuente probable de embolia en un paciente en particular. Un estudio retrospectivo que incluyó pacientes con enfermedad carotídea halló una relación significativamente mayor de ACVi / AIT 38% vs. 17% en portadores de ateromas aórticos¹². Este estudio además mostró que solo se halló trombo agregado al ateroma aórtico en el caso de pacientes con estenosis carotídea de más de 80%. En consecuencia se aconseja que el arco aórtico sea evaluado aún cuando halla enfermedad carotídea y aún más cuando la enfermedad carotídea es contralateral y/o hay embolia periférica asociada. Se aconseja también estudiarlo cuando se producen eventos neurológicos de origen isquémicos luego de endarterectomía carotídea exitosa.

ATEROMAS AÓRTICOS Y FIBRILACIÓN AURICULAR

En el SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) que investigó pacientes con FA de alto riesgo embólico encontraron 134 pacientes (35%) con placas aórticas complejas entre 382 pacientes en los que se realizó ETE. El riesgo de ACVi en pacientes con estas placas fue de 12 – 20% por año, mientras fue sólo de

1.2 % en aquellos pacientes con FA de alto riesgo embólico independientemente de que estuviesen recibiendo tratamiento con warfarina o aspirina. 6,13

TAMAÑO Y FORMA DE LA PLACA Y RIESGO EMBÓLICO

El French Aortic Plaque in Stroke (FPAS) group evaluó el grosor de la placa con relación al riesgo embólico. Ellos encontraron que al aumentar el grosor de la placa no solo aumenta el riesgo embólico sino que es crítico cuando supera 4 mm. El odds ratio para placas <1mm fue 1, para placas entre 1 y 3,9mm 3,9; y para > 4mm, 13,8 2.

La morfología también ha sido relacionada con el riesgo embólico; la presencia de movilidad, ulceración y la ausencia de calcificación aumentan el riesgo embólico según distintos estudios 14. El mayor riesgo embólico (RR 10,3) se asocia a la ausencia de calcificación en placas > de 4mm .15

Un estudio histopatológico encontró que la presencia de trombo superimpuesto es característico de las placas con alta proporción de lípidos extracelulares y mayoría de macrófagos y monocitos con relación a células musculares lisas (placas vulnerables) 16.

ATEROMAS AÓRTICOS COMO MARCADOR DE ENFERMEDAD CORONARIA

La presencia de placa aórtica en ETE se correlacionó con mayor prevalencia de enfermedad coronaria 14 y a mayor severidad angiográfica de la misma 17.

La ausencia de placa aórtica en el ETE predice la ausencia de enfermedad coronaria 18

TRATAMIENTO DE LOS ATEROMAS AÓRTICOS

Dado que los ateromas aórticos severos están asociados a riesgo embólico del trombo el tratamiento inicial es la anticoagulación oral. Hay tres estudios que tratan este tema. Dressler y col. Describen 31 pacientes con trombo móvil en la aorta confirmado por ETE; la warfarina redujo los eventos vasculares, con 3/11 A de eventos cerebrovasculares en los pacientes no tratados vs. 0/20 eventos cerebrovasculares en los pacientes no tratados 19. Ferrari y col. incluyeron 129 pacientes con placa aórtica severa por ETE tratados con warfarina, aspirina, clopidogrel (no randomizado). En este estudio hubo una reducción del número de eventos en pacientes con placas > de 4mm y anticoagulación oral. Para pacientes con trombo móvil bajo anticoagulación oral hubo una reducción de la mortalidad con una disminución no significativa de los eventos embólicos 20. Estos dos estudios son pequeños, observacionales y no randomizados. Un tercer estudio en 134 pacientes que tenían placa aórtica severa por ETE mostró una

reducción del riesgo de 75 % en pacientes tratados con dosis terapéuticas de warfarina. Hubo un 15.8% (11p) de ACVi en pacientes con dosis fijas de warfarina más aspirina (RIN 1,2-1,5) vs. solo de 4% (3p) con dosis de ajustada de warfarina para mantener un RIN de 2-3. Este estudio randomizado fue realizado por el comité de eco cardiografía del SPAF. Basados en estos reportes la anticoagulación oral parece una alternativa razonable.

Actualmente el estudio ARCH (Aortic Arch Related Cerebral Hazard, prospectivo, controlado, randomizado) está reclutando pacientes. Este estudio compara la eficacia y tolerancia de dos tratamientos antitrombóticos: warfarina (RIN 2-3) con aspirina (75 mg a 150 mg por día) en combinación con clopidogrel 75 mg por día en la prevención secundaria de eventos vasculares en pacientes con ACVi o embolia periférica reciente (de menos de 6 meses de evolución) que presentan aterosclerosis severa del arco aórtico. La hipótesis de los investigadores es que la asociación aspirina/clopidogrel es superior a warfarina en prevenir infarto cerebral, hemorragia cerebral, infarto agudo de miocardio, embolismo periférico y muerte de causa vascular. Los pacientes se controlan cada 4 meses desde la randomización hasta el fin del estudio. 21

Por otra parte, el tratamiento con estatinas ha demostrado una reducción del riesgo de ACVi 22 aunque no hay datos de estudios randomizados publicados específicamente para placa aórtica severa. Un estudio observacional sobre 519 pacientes con placa aórtica severa mostró una reducción del riesgo relativo de 59 % con el tratamiento con estatinas.

El tratamiento quirúrgico no es de elección 23, aunque se han reportado endarterectomías exitosas en casos de embolismo recurrente 24,25.

CONCLUSIONES

Los ateromas aórticos son una causa reconocida de ACVi y embolia periférica, su prevalencia de alrededor de 27% en pacientes con eventos previos hace necesaria su búsqueda por el método más ampliamente aceptado que es el ETE.

Respecto al tratamiento, son útiles las estatinas y la anticoagulación oral aunque este último está siendo evaluado por el estudio ARCH. Tendremos que esperar sus resultados para saber cual terapéutica antitrombótica es la más adecuada para este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharifkazemi MB, et al., Significance of aortic atheroma in elderly patients with ischemic stroke, *Clin Neurol Neurosurg* (2007), doi:10.1016/j.clineuro.2006.12.003
2. Amarencu P, Cohen A, Tzourio C: Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N EJM* 1994;331:1474-9

3. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C: Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N EJM* 1995;332:1237-8
4. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P: Proximal aortic atheroma an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26:218-24
5. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators committee on Ecocardiography. Transesophageal ecocardiography correlates of thromboembolism in high- risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998;128:639-47
6. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiography in atrial fibrillation: standards for acquisition and interpretation and assessment of interobserver variability. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9: 556-66.
7. Tunick PA, Perez JL, Kronzon I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med* 1991;115:423-7.
8. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995;26:218-24.
9. Di Tullio MR, Sacco RL, Gersony D. Aortic atheromas and acute ischemic stroke: a transesophageal echocardiographic study in an ethnically mixed population. *Neurology* 1996;46:1560-6.
10. Meissner I, Khandheria BK, Sheps SG, Schwartz GL, Wiebers DO, Whisnant JP, et al. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective populationbased transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1018-24.
11. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, et al. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1085-90.
12. Demopoulos LA, Tunick PA, Bernstein NE, et al. Protruding atheromas of the aortic arch and neurologic events in patients with carotid artery disease. *Am Heart J* 1995;129:40-4.
13. Tunick PA. Atheromas of the Thoracic Aorta: Clinical and Therapeutic update. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:545-54) © 2000 by the American College of Cardiology
14. Stone DA, Hawke MW, LaMonte M, et al. Ulcerated atherosclerotic plaques in the thoracic aorta are associated with cryptogenic stroke: a multiplane transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 1995;130:105- 8.
15. Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, et al., on behalf of the FAPS Investigators. Aortic plaque morphology and vascular events: a follow-up study in patients with ischemic stroke. *Circulation* 1997;96:3837-41
16. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377- 81.
17. Fazio P, Redberg RF, Winslow T, Schiller NB. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:144-50.
18. Parthenakis F, Skalidis E, Simantirakis E. Absence of atherosclerotic lesions in the thoracic aorta indicates absence of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;77:1118-21.
19. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-8.
20. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1317-22.
21. Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial (ARCH)
22. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.
23. Stern A, Tunick PA, Culliford AT, Lachmann J, Baumann FG, Kanchuger M, et al. Protruding aortic arch atheromas: risk of stroke during heart surgery with and without aortic arch endarterectomy. *Am Heart J* 1999;138:746-52.
24. Tunick PA, Culliford A, Lamparello P, Kronzon I. Atheromatosis of the aortic arch as an occult source of multiple systemic emboli. *Ann Intern Med* 1991;114:391-2.
25. Tunick PA, Lackner H, Katz ES, Culliford AT, Giangola G, Kronzon I. Multiple emboli from a large aortic arch thrombus in a patient with thrombotic diathesis. *Am Heart J* 1992;124:239-41.

Anticoagulación Oral en Síndromes Coronarios Agudos

Dra. María del Carmen Gallo



**SUPLEMENTO
DE LA REVISTA
DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA**

*Médica Hematóloga. Sanatorio Juncal ,Temperley
e-mail: emegegallo@yahoo.com.ar*

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 30-33
Diciembre, 2007

INTRODUCCION

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los Estados Unidos. Bajo la denominación de “síndromes coronarios agudos” se incluyen: el infarto agudo de miocardio (IAM) con o sin elevación de ST y la angina inestable (AI). Estas situaciones clínicas se caracterizan por un mecanismo fisiopatológico común que es la ruptura u erosión o ambas de la placa arteriosclerótica que determina la trombosis intracoronaria comúnmente denominada aterotrombosis.

El proceso de la aterotrombosis coronaria puede ser dividido en tres fases :

- 1) **Injuria Vascular**, con exposición de la superficie subendotelial trombogénica.
- 2) **Adhesión y Agregación Plaquetaria.**
- 3) **Formación del Trombo Rico en Fibrina.**

Por lo tanto, un régimen antitrombótico y antitrombina pueden potencialmente tener efecto beneficioso aditivo cuando se los compara con antiplaquetarios solos. Se ha demostrado que la terapia combinada Aspirina (AAS) más Heparina no fraccionada o Heparina de bajo peso molecular, es útil en la etapa aguda de los eventos coronarios. Luego del episodio inicial las recurrencias no son infrecuentes y dada la persistencia de la actividad procoagulante , la anticoagulación oral podría resultar beneficiosa .

PREVENCION PRIMARIA

La administración de warfarina , RIN 1.3-1.8, en el “Estudio de Prevención de la Trombosis (TPT)”, (en hombres con alto riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares)(1), ha demostrado reducir el riesgo de eventos coronarios en forma similar a 75mg de AAS.

Es llamativo que en este estudio la warfarina (RIN medio 1.5) redujo principalmente los eventos fatales mientras que la aspirina redujo los infartos de miocardio (IM) no fatales la combinación AAS + warfarina mostró efecto beneficioso adicional, pero aumentó significativamente los accidentes cerebrovasculares (ACV) fatales y hemorrágicos. En prevención primaria es probable que el beneficio de los anticoagulantes orales esté limitado a los pacientes de sexo masculino, con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, con escasos datos en la seguridad para el sexo femenino.

PREVENCION SECUNDARIA

No obstante los avances en la prevención secundaria de los síndromes coronarios agudos, la muerte y el reinfarto ocurren en el 10-15% de los pacientes en las 4 a 6 semanas después del evento inicial, a pesar del uso de AAS. Se ha reportado actividad aumentada de la coagulación hasta 6 meses posteriores al episodio agudo. Por otra parte concentraciones aumentadas del factor VII se asocian con eventos isquémicos iniciales y recurrentes.

El estudio “Organization To Assess Strategies For Ischemic Síndrome 2” (OASIS 2)(2) fue organizado para estudiar el efecto de hirudina versus heparina no fraccionada durante 7 días en pacientes con infarto de miocardio (IM) sin elevación de ST o AI, en pacientes que recibían AAS .En un subestudio pre definido se randomizaron 3712 pacientes, 12-48 hs después de la inclusión a recibir antagonistas de la vitamina K(AVK) (RIN 2-2.5) + AAS o AAS sola por 5 meses .La incidencia de muerte cardiovascular, IM y ACV fue 7.6% en el grupo AVK + AAS y de 8.3% en el grupo con monodroga .Hubo un aumento significativo en

el riesgo de sangrado mayor y menor con AVK. En un segundo plano se analizaron los resultados de acuerdo con la buena o pobre adherencia al tratamiento. En aquellos con buen cumplimiento la reducción de muerte fatal, IM, ACV fue significativa, mientras que no hubo reducción de eventos en los pacientes con mala adherencia al tratamiento.

Estas observaciones estimulan el interés en la utilidad de los anticoagulantes orales en estas situaciones clínicas.

MONOTERAPIA VERSUS CONTROL

Infarto de Miocardio

En los últimos cuarenta años se han realizado un importante número de estudios clínicos, utilizando AVK después de IAM. Desde 1962-1980 se realizaron 15 estudios muchos de ellos mal diseñados con número insuficiente de pacientes, sin embargo los resultados de nueve de estos estudios analizados en forma conjunta, sugirieron que con AVK se redujo la mortalidad en forma significativa.

Desde el comienzo de los 80, estudios randomizados, doble ciego, placebo fueron publicados:

I) The Warfarin Aspirin Reinfarction Study (WARIS). Los pacientes ingresaron en los primeros 30 días del IAM y fueron seguidos durante un período de 37 meses, (RIN 2.5-4.8).

El grupo con anticoagulación redujo todas las causas de mortalidad, de reinfarcto y ACV totales. En el grupo tratado ocurrieron ocho complicaciones hemorrágicas mayores y tres hemorragias intracraneales.

II) The Anticoagulation in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT)(3), los pacientes ingresaban dentro de las 6 semanas del alta luego del IAM y eran asignados a AVK (RIN 2.8-4.8) o placebo en forma randomizada. Los resultados mostraron la misma mortalidad en ambos grupos, pero hubo disminución significativa de IAM recurrente y ACV. Los episodios hemorrágicos mayores estuvieron significativamente aumentados en el grupo tratado.

Angina Inestable

Los anticoagulantes orales se han utilizado poco en AI, The Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Síndromes (ATACS)(4), los pacientes recibieron en un grupo AAS y en otro AAS + heparina no fraccionada por tres o cuatro días seguido de warfarina (RIN 2-3) por 12 semanas. Al fin de la segunda semana se constató una reducción significativa en la mortalidad, IM, o ACV.

Hubo recurrencia en el grupo combinado del 10.5% y en el grupo AAS del 27.5%, resultado que se mantuvo hasta las 12 semanas.

ANTIVITAMINA K VERSUS ASPIRINA

German-Austrian Study (5): 3 grupos Phenprocoumon, AAS (1.5g/d) o placebo dentro los 30-40 días posteriores al IAM. Después de 2 años de seguimiento no hubo diferencias significativas en la mortalidad global, reinfarcto complicaciones tromboembólicas. Entre los tres grupos el grupo AAS mostró mayor número de eventos adversos que obligó a suspender el tratamiento.

The Aspirin and Anticoagulation following thrombolysis for Myocardial Infarction Study (AFTER Study)(6), los pacientes fueron randomizados a AVK (RIN 2-2.5) o AAS (150mg/d) luego de trombolisis con anistreplase. Las muertes cardiovasculares o el reinfarcto fueron idénticos en ambos grupos a los 30 días. Los eventos hemorrágicos mayores y el ACV fueron significativamente mayores en el grupo con AVK.

TRATAMIENTOS COMBINADOS VERSUS MONODROGA.

El estudio Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) (7), comparó AAS (160mg/d) con Warfarina (dosis fija 3mg/d) + AAS (80mg/d) o Warfarina (1mg/d) + AAS (80mg/d). Los pacientes se incluyeron dentro de las tres semanas del IAM. El estudio se suspendió prematuramente al no observarse diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento. La media de seguimiento fue de 14 meses.

El estudio Combined Warfarin and Aspirin with Aspirin Alone in Survivors of Acute Myocardial Infarction (CHAMPS)(8). Utiliza grupos con AAS sola (160mg/d), con AAS (80mg/d) + Warfarina (RIN 1.5-2.5) los pacientes se enrolaron dentro de los 14 días del IM. El estudio demostró que la warfarina a un RIN medio de 1.8 combinada con 80mg de AAS no agrega ningún beneficio cuando se lo compara con AAS a 160mg.

The Fixes Low-Dose Warfarin Added To Aspirin in The Long-Term After Acute Myocardial Infarction (LoWASA)(9). Los pacientes con IM fueron asignados a warfarina 1.25mg/d + AAS 75mg/d o 75 mg/d de AAS sola. Los eventos primarios (muerte cardiovascular, reinfarcto o ACV) fueron del 28.1% en el grupo de tratamiento combinado versus del 28.8% en el grupo AAS. La muerte cardiovascular fue igual en ambos grupos (14.2 vs. 15.7%); pero en el grupo de tratamiento combinado se observó una disminución significativa en la incidencia de ACV.

Los eventos hemorrágicos fueron mayores en el grupo de tratamiento combinado.

El estudio ASPECT-2(10) incluyó el 87% de pacientes con IM y el 13% con AI se asignaron a baja dosis de AAS sola (80mg/d) o baja dosis de AAS (80mg/d) + moderada intensidad de AVK (RIN 2-2.5) o alta in-

tensidad de AVK (RIN3-4) dentro de los 7 días del evento coronario. El estudio terminó tempranamente por bajo reclutamiento de pacientes. Los eventos de muerte, reinfarto y ACV fueron menores en los grupos con AVK y en el de tratamiento combinado en relación a los que recibieron AAS sola, y esta reducción fue significativa.

El estudio WARIS II(11) incluyó pacientes dentro de la semana del IAM, se les asignó warfarina (RIN 3-4), AAS (160mg) o warfarina (RIN 2-2.5) + AAS 75mg/d. En el 60% de los pacientes se observó IAM con elevación del segmento ST y 1/3 de los pacientes fueron tratados con cirugía de revascularización o angioplastia. En los dos grupos la incidencia de muerte, reinfarto y ACV fue significativamente menor en los que recibieron warfarina.

Se observó un 44% de reducción en la incidencia de reinfarto y 48% en la incidencia de ACV tromboembólico. Pero no hubo diferencia significativa en la mortalidad.

Los eventos hemorrágicos fueron significativamente mayores en los grupos con anticoagulación oral con respecto a la AAS.

En el estudio "Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis 2 (APRICOT 2)"(12), se enrolaron pacientes con IAM se les realizó una angiografía coronaria dentro de las 48hs posteriores a la trombolisis, los pacientes con la arteria relacionada con el infarto recanalizada fueron randomizados a AAS o a la combinación de AAS + AVK (RIN 2.0-3.0).

Se repitió la angiografía a los 3 meses, el evento primario fue la reoclusión (TIMI < 2), que se observó en el 15% de pacientes del grupo combinado vs. el 28% de los que recibieron AAS sola. También fue significativa la disminución de reinfarto o necesidad de revascularización (86 vs. 66%) ,siendo menor en los pacientes con tratamiento combinado. No hubo diferencias significativas en la incidencia de hemorragia.

DISCUSION

A pesar de la demostración por algunos estudios randomizados , el efecto beneficioso de los antagonistas de AVK en la enfermedad coronaria , la elección del paciente y el régimen terapéutico óptimo son aún objeto de intenso debate .

La prevención primaria con AVK debe ser considerada en individuos de sexo masculino, con alto riesgo de enfermedad cardiovascular con factores de riesgo no modificables o de difícil control, apuntando a un nivel de RIN de 1.5. La evidencia en mujeres no se ha establecido.

La prevención secundaria de eventos coronarios, en pacientes con enfermedad coronaria, con AAS se

acepta generalmente porque es fácil de administrar, de bajo costo con predecible margen de seguridad y probada eficacia, sin embargo existen pacientes resistentes que no son fáciles de identificar con los exámenes de habituales de laboratorio, estos pueden requerir terapéutica antitrombótica adicional.

Se ha demostrado que pacientes en tratamiento con AAS luego de un episodio coronario agudo pueden tener aumento en la mortalidad y reinfarto después de 1- 6 meses; estos pacientes se beneficiarían con el tratamiento combinado AAS + AVK.

Los estudios WARIS y ASPECT han demostrado ser que los AVK son efectivos para reducir el IM y el ACV utilizando regímenes de moderada y alta intensidad de anticoagulación .

Por otra parte los estudios CHAMP y Lo WASA concluyen que el régimen de baja dosis de AVK no parece ser superior al de monodroga.

Nuevos estudios el WARIS II y el ASPECT 2 con el uso de AVK a dosis moderada y alta, pusieron en evidencia que la anticoagulación como monodroga fue superior a la AAS sola, en la prevención de eventos cardiovasculares, pero con un aumento significativo del sangrado mayor.

Sin embargo en el OASIS 2 que evaluó regímenes de AAS + warfarina en dosis de moderada intensidad en pacientes con angina inestable, IM sin elevación del ST, comparado contra AAS sola, no demostró diferencia significativa.

Es importante destacar que no hay estudios que comparen AVK con antiplaquetarios como el clopidogrel.

En conclusión, la evidencia actual no justifica el uso rutinario de anticoagulación oral de alta o moderada intensidad, como alternativa o como suplemento de la AAS en los síndromes coronarios agudos, con el objetivo de disminuir los riesgos de eventos tromboembólicos, al costo de aumentar los eventos hemorrágicos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. The Medical Research Council's General Practice Research Framework, Thrombosis Prevention Trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk.
2. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS 2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death , myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation a randomized trial. *Lancet* 1999; 353 : 429-438.
3. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group.Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499-503.
4. Cohen M, Adams PC, Parry G, et al Combination antithrombotic

- therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. **Circulation** 1994;89:81-8.
5. Breddin K, Loew D, Lechner K, et al, German-Austrian Study. **Circulation** 1980;62(6pt2):V63-72.
 6. Julian DG, Chambertain DA, Pocock SJ, A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomized clinical trial. **BMJ** 1996;313:1429-1431.
 7. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (Cars) Investigators. **Lancet** 1997;350:389-396.
 8. Louis D, Fiore MD, Michael D, et al, Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial Comparing Combined Warfarin and Aspirin With Aspirin Alone in Survivors of Acute Myocardial Infarction (CHAMP Study). **Circulation** 2002;105:557-563.
 9. Herlitz J, Holm J, Peterson M, et al, The LoWASA Study. **European Heart Journal** 2004 (29) 232-239.
 10. Robert F van Es, Jan J C, Jonker, Freek W A et al, Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. **Lancet** 2002; 360: 109-13.
 11. Hurlen M, Smith P, Arnesen H, et al, Effect of Warfarin aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction (WARIS II) Scand **Cardiovasc J** 2000 ;34:168-171.
 12. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, et al, Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis (APRICOT-2) Trial. **Circulation** 2002;106:659-665.

Seguridad y Eficacia del Tratamiento con Aspirina, Clopidogrel en las Angioplastias con Stent en Pacientes que tienen Indicación de Anticoagulación Orales



**SUPLEMENTO
DE LA REVISTA
DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA**

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 34-37
Diciembre, 2007

Desde los primeros reportes de stent en 1984, la terapéutica para prevenir la re-estenosis de las angioplastias coronarias ha variado notablemente y aun quedan preguntas sin resolver. Con esta revisión bibliográfica se tratará de evaluar la conducta ante los pacientes que son sometidos a angioplastia con stent y que tienen una indicación formal de anticoagulación oral (ACO).

La terapéutica recomendada en la angioplastia con stent es la combinación de aspirina (A) y clopidogrel (C).¹¹ La duración de el tratamiento también varía dependiendo del tipo de dispositivo siendo de 4 semanas para los stent convencionales. Estas recomendaciones se basan en los múltiples trabajos randomizados IS-TAR2 STAR3, FANTASTIC1 MATTIS6 que demostraron la superioridad de los antiagregantes inicialmente, A y ticlopidina (T) sobre los ACO. TABLA 2

Tres trabajos randomizados, controlados, CLAS-SIC7, TOPPS18, Bad Krozingen¹⁹ y algunos meta-analisis²⁰ demostraron que el C es al menos tan efecti-

vo como la T, con menores efectos colaterales y mejor tolerancia, por lo que en la actualidad avalan esta combinación.

Para asegurar la inhibición plaquetaria, con el objetivo de disminuir las trombosis agudas y sub-agudas de los stent se comenzaron a realizar dosis de carga con C 300 mg dentro de las 2.5 hs previas al procedimiento, si bien hay reportes que esto podría no ser suficiente²¹ la Task Force de la Sociedad Europea¹¹ recomienda dar 6 hs previas al procedimiento e idealmente 300mg el día previo.²² El estudio ARMYDA-213 (tratamiento antiplaquetario para reducir el daño miocárdico durante la angioplastia), comparó en 255 pacientes la dosis de carga de C de 300mg versus 600 mg y mostró el punto final combinado (muerte, infarto, y revascularización del vaso) 12% vs 4% P=0.04 sin diferencia en el sangrado, por lo que la sociedad Europea sugiere esta alternativa si no se puede lograr la terapéutica ideal. Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de clopidogrel en angioplastia Guía Europea

<i>Indicación</i>	<i>Inicio y duración</i>	<i>Recomendación y evidencia</i>	<i>Estudio randomizado nivel A o B (cita bibliográfica)</i>
Pre-tratamiento es SC estable	C 300mg carga 6 hs previas e ideal 24hs antes	1C	-
Pre-tratamiento en angioplastia primaria, SCA	C600 mg inmediatamente después de angiopl	1C	-
Stent convencional	3-4 semanas	1A	(7,18,19)
braquiterapia	12 meses	1 C	-
Stent liberadores de drogas	6-12 meses	1C	-
Luego SCA sin ST	9-12 meses	1B	CURE*

SCA= síndrome coronario agudo C= clopidogrel. *sangrado mayor (RR1.38 P=0.001)

En 2001 se introdujeron los stent liberadores de drogas, con el objeto de disminuir la re-estenosis producida por la proliferación neointimal. Estos liberan sustancias antiproliferativas o inmunomoduladoras, sirolimus, paclitaxel, tacrolimus, etc. al sitio de daño arterial que deberían utilizarse en pacientes con alto riesgo para restenosis, diabéticos, vasos con calibres <3.0mm o lesiones largas o bifurcaciones, teniendo en cuenta su costo y su mayor tiempo de antiagregación.¹⁵ recomendación IIa C11 Hasta la fecha el tiempo recomendado de antiagregación en stent liberadores de drogas es 6-12 meses para la guía Europea 11 y 3 meses para sirolimus, 6 para paclitaxel y hasta 12 meses en los pacientes de bajo riesgo de sangrado ACC/AHA CLASE 1 nivel de evidencia B.¹² Estas guías datan del 2004-2005, un análisis reciente de 14 trials no mostró diferencias entre la duración de los protocolos de antiagregación y eventos.²⁴ y un panel de la FDA que revisó la seguridad de stent liberadores de drogas

en diciembre 2006 recomendó seguir las guías de práctica clínica y enfatizó la falta trabajos randomizados que evalúen duración de doble antiagregación.²⁵

Cabe destacar que las drogas utilizadas para recubrir los stent no tienen efecto de clase ya que su efecto no es uniforme.

Algunos de los pacientes que requieren antiagregación por stent tienen indicación de anticoagulación por lo que se plantea la seguridad y efectividad de esta combinación.

De las publicaciones encontramos un análisis retrospectivo realizado en la Mayo Clinic⁸ (Rochester Minn) con los pacientes sometidos a PCI con doble antiagregación más anticoagulación entre 2000-2002. De 66 pacientes 6 presentaron sangrado (9.2% IC3.5-19.0)² paciente presentó hemorragia digestiva con R.I.N 12 y 3.7 y recibía aspirina 325mg/día y clopidogrel 75 mg/día en el estudio endoscópico presentaba múltiples pólipos y diverticulitis y en el otro un ulcera

Tabla 2: trabajos randomizados aspirina, thienopiridinas versus anticoagulación en stent

<i>Trial</i>		<i>Tratamiento</i>	<i>Sangrado N(%)</i>	<i>Trombosis stent Eventos cardiacos\$</i>
FANTASTIC N=236 Seguimiento 6S	GRUPO A	A=100/325mg T=500mg	33 (13.5%) P=0.03	7 (2.8%) P=0.07 14 (5.7%)P=0.37
	GRUPO B	Heparina Na* W= R.I.N 2.5-3 A= 100-325mg	48(21%) P=0.03	9(3.9%) P=0.07 19(8.3%) P=0.37
MATTIS N=350 Seguimiento 4s	GRUPO A	A=250mg T=500mg	3(1.7%) P=0.02	10(5.6%) P=0.07
	GRUPO B	Heparina Na# W= R.I.N 2.5-3 A= 250mg	12(6.9%) P=0.02	19(11%) P=0.07
STARS N=1652	GRUPO A	A A	1.3% P=NS	(3.6%) P=0.0001
	GRUPO B	T A	2.2% P=NS	(0.6%) P=0.0001
	GRUPO C	W§	2.4% P=NS	(2.5%)
ISAR N=517 Seguimiento 4s	GRUPO A	A=100/mg T=250mg	0	2(0.8%) P=0.004 4(1.6%) P=0.01
	GRUPO B	Heparina Na¶ W= R.I.N 3.5-4.4 A= 100mg	17(6.5%) P=<0.001	14(5.4%) P=0.004 16(6.2%) P=0.01
CLASSICSλ N=1020 Seguimiento 4s	GRUPO A	A=325/mg C=CARGA300mg C=mantenimiento	5(1.5%) P=NS	4(1.2%) P=NS
	GRUPO B	75mg A=325/mg C=75mg	4(1.2%) P=NS	5(1.5%) P=NS
	GRUPO C	A=325/mg T= 500mg	4(1.2%) P=NS	3(0.9%) P=NS

Tabla 1:*ajustada a tiempo de tromboplastina parcial activada (KpTT) 2.0-2.5 veces el control hasta lograr 2 días consecutivos con R.I.N. terapéutico. # ajustada a tiempo de tromboplastina parcial activada (KpTT) >2.5 veces el control hasta lograr 2 días consecutivos con R.I.N. terapéutico. § R.I.N.2.0-2.5. W=warfarina. R.I.N= Rango Internacional de Normalización. \$muerte, infarto Q y no Q. ¶ ajustada a tiempo de tromboplastina parcial activada (KpTT) 80-100 segundos 5 a 10 días hasta lograr R.I.N. objetivo. λEl end point primario fue sangrado, neutropenia, trombocitopenia y abandono de la medicación por un efecto adverso no vascular ej: alergia, intolerancia gastrointestinal, lesiones cutáneas. Este punto combinado mostró GRUPO A 10(2.9%), GRUPO B 21(6.3%), GRUPO C 31(9.1%) P=0.005.

duodenal, los 2 debieron ser transfundidos con 2 unidades de glóbulos rojos cada uno. Los otros sangrados fueron hematuria con quiste renal hemorrágico y R.I.N de 9.6, sangrado nasal que resolvió espontáneamente, sangrado ótico que resolvió espontáneamente y sangrado en el sitio de punción inguinal de 10 cm, que se atribuyó a enoxaparina y antiagregación ya que se presentó a las 24 hs. de alta con R.I.N. de 1.0 No se presentaron sangrados mayores ni trombosis de stents.

Cuando se analiza la población todos eran pacientes ≥ 74 años. Si bien el intervalo de confianza fue amplio parecería ser que los sangrados son mayores a los reportados con la doble antiagregación 1.8%. Debido a que los sangrados de mayor implicancia clínica se dieron en los pacientes que tenían rangos supra-óptimos, se enfatiza en mantener los rangos terapéuticos en forma estrecha.

Si bien los estudios iniciales utilizaban dosis de aspirina en general mayor a 100mg una de las preguntas sería si utilizando la dosis <100 mg mas dosis de carga de C de 300 mg y mantenimiento de 75mg/d mas el anticoagulante oral se disminuiría el sangrado. El CURE 10 (prevención de eventos con clopidogrel en angina Inestable) reporto una menor incidencia de sangrado mayor o sangrado que comprometía la vida con bajas dosis de aspirina comparado a altas dosis (>200 mg) (2.55% vs 4.86%)

Otra publicación es un análisis de Lip 14 de 1234 pacientes que fueron sometidos a angioplastia con stent, 35 pacientes (2.8%) tenían fibrilación auricular.

Al ingreso todos los pacientes recibieron heparinas de bajo peso, suspendiéndose la W para poder realizar el procedimiento, luego del mismo, 25 pacientes (71.4%) fueron dados de alta con A y C, mientras que 6 (17.1%) recibieron A y C, 2 pacientes (5.7%) solo C, y 2(5.7%) W mas 1 antiagregante A o C.

Durante el seguimiento la conducta varió ampliamente, lo que denota la falta de consenso. Los autores presentan una propuesta extrapolando evidencia de otros trabajos clínicos. Tabla 3.

De esta tabla los autores extrapolan que la W podría ser una estrategia razonable para los síndromes coronarios agudos como lo demuestra el estudio WARIS II y que la elección del CI sobre la A es por el reporte de ese trabajo que mostró riesgo de sangrado mayor con la combinación W y A. Cabe aclarar que es una sugerencia, no basado en trabajos randomizados y que el clopidogrel meses después de la angioplastia no modifica la mortalidad, tiene un efecto cuestionable en la incidencia de infarto, no es costo-efectivo y genera sangrado mayor.²³

De las opciones terapéuticas posibles tenemos:

- Dar A y ACO. Lo que demostraron el STARS es que no dando el T el riesgo de muerte o infarto aumenta un 50% a los 30 días de 2,5% a 3.6%
- La segunda opción sería dar ACO y C. No existe ningún trabajo randomizado que comparan esta terapéutica. a triple esquema o a AAS ACO.

Tabla 3: Sugerencia en pacientes con F.A. con anticoagulación y stent

<i>Riesgo de stroke</i>	<i>Estrategia recomendada</i>	<i>Riesgo de sangrado potencial</i>	<i>Presencia de SCA</i>	<i>Tratamiento post angioplastia</i>
Bajo	A			Stent convencional 4 semanas de A+C stent liberador de drogas A+C por 6 a 12 meses
Alto	W	Bajo	No	Usar stent convencional de ser posible
			Si	Stent convencional o liberadores de drogas W+A+C de 3 a 6 meses luego W+C por 12 meses y luego W sola
Alto	W	Alto§	No	Usar stent convencional de ser posible. Stent liberador de drogas W+A+C por 4 semanas, luego W+C por 12 meses luego W sola
Alto	W	Alto	SI	Usar stent convencional o Stent liberador de drogas W+A+C por 4 semanas, luego W+C por 12 meses luego W sola

Tabla 2: A=Aspirina 75 a 81 mg/d. C=clopidogrel 75mg/d, W=warfarina a RIN 2.0 a 2.5. § pacientes con factores de riesgo: >75 a, que reciben anti-inflamatorios, polifarmacia, hipertensión no controlada, historia de sangrado, o mala adherencia al control anticoagulante.

- La tercera opción sería dar A más C y heparina de bajo peso molecular subcutánea por el lapso de 2 a 4 semanas hasta reiniciar el anticoagulante. Esta opción demostró una tendencia al sangrado mayor (3.3% para enoxaparina 1.6% para placebo P=0.08 en el trabajo ATLAST 9
- La cuarta opción sería dar baja dosis de A, C y ACO por un lapso de 4 semanas, ya que el riesgo de trombosis con stent es mayor en las primeras 2 semanas del implante luego decrece, y continuar con un solo antiagregante y ACO.

Hay recomendaciones para los pacientes con síndromes coronarios agudos de continuar con el triple esquema manteniendo un "RIN ajustado" 16 pero no tienen sustento bibliográfico.

- La quinta opción sería dar Ay C por 2-3 semanas y luego iniciar ACO, el estudio ACTIVE W24 que comparó A y C versus W en fibrilación auricular fue concluido precozmente por la mayor cantidad de eventos vasculares (stroke, embolias no centrales, infarto de miocardio y muerte vascular en la rama A y C; sin aumento de sangrado mayor entre los 2 grupos. Esta terapéutica parecería no se una alternativa.

La indicación de warfarina (R.I.N.2.0-3.0) en combinación con A (75-162mg) y clopidogrel (75mg) en pacientes con colocación de stent e indicación concomitante de anticoagulación como la fibrilación auricular es CLASE IIb nivel de evidencia C. El consenso del comité STEMI indica la suspensión del clopidogrel al mes en los stent convencionales y en los stent liberadores de drogas (3 meses para sirolimus y 6 meses para paclitaxel) por el sangrado potencial.¹²

BIBLIOGRAFÍA

- Bertrand ME, Legrand V, Boland J, y col. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. **Circulation** 1998;98:1597-1603.
- Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, y col. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulation therapy after the placement of coronary-artery stents. **N Engl J Med** 1996; 334:1084-1089
- Leon MB, Baim DS, Gordon P, y col. Clinical and angiographic results from the Stent Anticoagulation Regimen Study (STARS). **Circulation** 1996;94(suppl I):I-685. Abstract.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, y col. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. **N Engl J Med** 2001;345:494-502
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, y col. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transit ischaemic attack in high-risk patients: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet** 2004;364:331-337.
- Urban Ph, Macaya C, Rupprecht HJ, y col. Randomized Evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients. **Circulation**. 1998;98:2126-2132.
- Bertrand M, Rupprecht HJ, Urban Ph, y col. double-Blind Study of the Safety of Clopidogrel With and Without a loading Dose in Combination with Aspirin Compared with Ticlopidine in Combination with Aspirin after Coronary Stenting The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS) **Circulation**, 2000;102:624-629
- Orford J, Fasseas P, Melby S, y col. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. **Am Heart J** 2004; 147:463-7
- Batchelor WB, Mahaffey KW, Berger PB, y col. A randomized, placebo-controlled trial of enoxaparin after high-risk coronary stenting: the ATLAST trial. **J Am Coll Cardiol** 2001;38:1608-13
- Berger PB, Bell MR, Hasdai D, y col.. Safety and efficacy of ticlopidine for 2 weeks after successful intracoronary stent placement. **Circulation** 1999;99:248-53
- Task Force from Percutaneous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. **Eur Heart J** 2005;26:805-47
- Antman EM, Anbe DT, Arnsorng PW, y col. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**. 2004;110 (5):588-636.
- Patti G, Colonna G, Pasceri V, y col. Randomized Trial of High loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. **Circulation**.2005;111:2099-2106
- Lip G, Karpha M. Anticoagulation and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. **CHEST** 2006;130:1823-1827
- Ryan J, Cohenand D, Eisenbergg M. Are drug-eluting stent cost-effective? **Circulation**.2006;114:1736-44
- Schneider H, Weber F, Holzhausen C, y col. Dual antithrombotic therapy after implantation of coronary stents. **Dtsch Med Wochenschr** 2006; 131:1105-1110
- Hurlen m, Abdelnoor M, Smith P, y col. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. **N. Engl J. Med**, vol 347,13:969-74
- Taniuchi M, Kurz H, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. **Circulation** 2001; 104:539-543
- Müller C, Büttner HJ, Petersen J, y col. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. **Circulation** 2000;101:590-3
- Bhatt D, Bertrand M, Berger P, y col. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. **J Am Coll Cardiol** 2002;39:9-14
- Lepántalo A, Virtanen K, Heikkilä J, y col. Limited early antiplatelet effects of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. **Eur Heart J** 2004;25:476-83
- Steinhubl S, Berger P, Mann J, y col. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. **JAMA** 2002;288:2411-20
- Eriksson P. Long term clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention in PCI-CURE and CREDO: the "emperor's new clothes" revisited. **Eur Heart J** 2004; 25:720-722.
- Kastrati, A, Mehilli, J, Pache, J y col. Analysis of 14 trials Comparing sirolimus-Eluting stents with Bare.Metal Stents. **N Engl J Med** 2007;356;10:1030-39
- US Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel. Disponible <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cdrh06.html#circulatory>.

Fe de Erratas
Suplemento 1
Tromboprofilaxis



**SUPLEMENTO
DE LA REVISTA
DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA**

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 38
Diciembre, 2007

Debido a un error de tipeo en el Suplemento 1 Tromboprofilaxis publicado en diciembre de 2006, en el artículo “Profilaxis de la Enfermedad Tromboembó-

lica Venosa en el Embarazo” en la página 42, se adjunta correctamente la Tabla 5: “Dosis para profilaxis y terapéuticas de las HBPM más utilizadas”.

Tabla 5: Dosis para profilaxis y terapéuticas de las HBPM más utilizadas

	<i>Profilaxis* Riesgo bajo</i>	<i>Profilaxis* riesgo moderado-alto</i>	<i>Terapéutica</i>
Dalteparina	2.500UI/24 hs	5.000 UI/24 hs	100 UI/Kg/12 hs
Enoxaparina	40 mg/24 hs	40 mg/24 hs ó 1 mg/Kg/24 hs	1 mg/Kg/12 hs
Nadroparina	0.3 ml (2.850 UI anti Xa)	0.4 ml (3.800 UI anti-Xa)	85 UI anti-Xa/Kg/12 hs

* Evaluar necesidad de dosis mayores ante modificaciones extremas del peso.

La Revista *Hematología* es el órgano oficial de difusión de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). En ella se publicarán trabajos relacionados con la especialidad, siempre que se ajusten a los requerimientos científicos y técnicos establecidos por el Comité Editor, el cual se reserva el derecho de rechazar o introducir -con el conocimiento de los autores- las modificaciones que considere necesarias. Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés. Esta revista está constituida sobre la base de diversas secciones a desarrollar:

- 1) Editorial
- 2) Artículos originales
- 3) Actualizaciones y/o revisiones
- 4) Artículos especiales (compuestos por Comunicaciones breves, Ateneos Anatomoclínicos, Resolución de problemas clínicos, Reporte de casos)
- 5) Imágenes en Hematología
- 6) Correo de lectores
- 7) Información General (Comentarios de libros, revistas o material informativo, congresos, jornadas, información sobre las actividades de interés científico de la Sociedad).



REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 39-40
Diciembre, 2007

Las **Editoriales** serán solicitadas únicamente por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión no mayor de 2 páginas, con un máximo de 5 citas bibliográficas, figurando al final el nombre del autor, su dirección, código postal, TEL/FAX.

Los **Artículos originales** deberán ser escritos en castellano por triplicado, impresos en papel tamaño A4, con fuentes tamaño 10, 70 caracteres por renglón, 25 líneas por página, numeradas en forma correlativa, incluyendo tablas y bibliografía. Deben ser originales e inéditos en el país. Se podrán publicar en este ítem aquellos trabajos que fueron presentados en reuniones de la SAH, así como también los trabajos de autores argentinos que fueron publicados en revistas extranjeras. Los trabajos publicados en el extranjero podrán ser reproducidos en forma total o parcial por esta revista. El autor deberá solicitar autorización al Editor responsable para tal fin.

La evaluación del contenido científico será efectuada por dos o más árbitros seleccionados, quienes recibirán el trabajo, conservándose su anonimato.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento: **a) Título; b) Resúmenes (en hoja aparte); c) Introducción; d) Material y métodos; e) Resultados; f) Discusión; g) Bibliografía.**

Título: Deberá ser consignado con mayúsculas y sin abreviaturas, será breve y preciso. En renglón aparte se detallará la nómina de autores, separados por comas, comenzando por el primer nombre, iniciales de los segundos nombres y apellido completo. A continuación el nombre de la institución u hospital donde se realizó el trabajo, la dirección, TEL/FAX y el código postal del autor a quien dirigir la correspondencia.

Resumen: Cada trabajo deberá presentar un resumen en castellano y otro en inglés los cuales proporcionarán por sí mismos una idea concisa de cada uno de los puntos antes mencionados; y no deben ser más extensos de 200 palabras cada uno. Deberán consignarse 3 a 5 palabras claves al pie del resumen, utilizando términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

Introducción: Explicará los fundamentos y objetivos del trabajo Material y métodos: Detallará las características del material, la metodología empleada y el método estadístico utilizado.

Resultados: Deberán estar expresados con claridad.

Discusión: Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

Bibliografía: Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final.

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl. J Med* 1990; 322:7-13.

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad.

Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJ Coben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh

Las ilustraciones correspondientes al trabajo como las radiografías, dibujos, registros, etc., deberán presentarse en forma de fotos en blanco y negro, con adecuado contraste, en tamaño de 9 x 12 cm o mayor, numeradas en forma correlativa al dorso, en caracteres arábigos. En hoja aparte se consignarán las leyendas o epígrafes correspondientes. Al dorso de cada fotografía deberá agregarse el nombre del primer autor y título del trabajo.

Las tablas deberán presentarse en hojas individuales, confeccionadas en forma clara, numeradas en caracteres romanos y con un título. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

Las **Actualizaciones y/o revisiones** serán solicitadas por el Comité Editor. El título, autores, lugar donde se realizó, así como las tablas e ilustraciones guardarán las mismas formas que en los artículos originales.

La sección de **Artículos especiales** estará compuesta por Ateneos Anatómoclínicos, Reporte de casos, Resolución de problemas clínicos y las Comunicaciones breves. Las comunicaciones de casos no deberán exceder de 3 páginas, con un máximo de 3 ilustraciones y de 4 autores. No deberán exceder de 8 citas. En el caso de los ateneos anatómoclínicos se procederá de la misma forma que en los artículos originales.

Las **Comunicaciones breves** no deberán exceder 3 páginas de tamaño oficio mecanografiadas a doble espacio, incluyendo en las mismas texto, figuras, tablas y bibliografía. Se desarrollarán de la misma forma que en los artículos originales.

Imágenes en Hematología: estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer claramente ternas de diversa índole, con especial objetivo docente. Ocuparán 1 página y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse 1 cita bibliográfica haciendo constar sólo el nombre de la revista y su identificación. Los trabajos aceptados para publicación deberán ser enviados en diskettes según las recomendaciones que se enviarán al autor.

En el **Correo de lectores** se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. Su extensión máxima será de 2 páginas de tamaño oficio mecanografiadas a doble espacio, aceptándose hasta 4 citas bibliográficas.

El Comité Editor acusará recibo de los artículos presentados, informando acerca de la aceptación, modificación o devolución dentro de los 90 días de la recepción.

El Comité Editor se reserva el derecho de introducir las modificaciones que sean necesarias para una mejor compaginación de la Revista o por razones económicas. La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores. Estos deberán retener una copia del original pues la Revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los trabajos deberán remitirse acompañados por una solicitud de publicación firmada por uno de los autores, por correo o personalmente a:

Sociedad Argentina de Hematología
Comité Editor de *Hematología*
Julián Álvarez 146
C1414DRD - Capital Federal - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar

Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por medios electrónicos o mecánicos, incluyendo fotocopias, grabación magnetofónica y cualquier sistema de almacenamiento de información sin autorización escrita del editor

Hematología se distribuye gratuitamente a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología.

Suscripción anual	para no socios	\$ 55.-	Números sueltos:	\$ 25 c/u.
	para el exterior	\$ 70.-		\$ 30 c/u.

 **Timab**[®]
Imatinib 100 mg - 400 mg



Precisión Molecular 

Respuesta Biológica



Laboratorio **LKM S.A.**
Monroe 1378, (C1428 BKN) Buenos Aires, Argentina.
Tel./Fax: (54-11) 4896-6100 info@lkmsa.com.ar


Absolutamente Confiable
www.lkmsa.com


Tecnología Alemana

Sysmex Serie XS

Pequeño y Poderoso



Lo más avanzado en el diagnóstico hematológico ocupa el menor espacio:

- *Citometría de flujo fluorescente que brinda mayor capacidad diagnóstica*
- *Simplicidad en la operación*
- *CBC y Diferencial leucocitario de 5 partes*
- *Seguridad probada como miembro de la familia Sysmex de analizadores hematológicos*
- *Standardización dentro de la plataforma Sysmex*

Call-Center

Teléfono: 0 810 810 5650

e-mail: argentina.callcenter7@roche.com

Productos Roche S.A.Q. e I.

Rawson 3150 (E1610BAL) Ricardo Rojas,
Tigre, Pcia. de Buenos Aires.

www.roche-diagnostics.com.ar



Timab[®]

Imatinib 100 mg - 400 mg



Precisión Molecular

Respuesta Biológica



Eficacia Comprobada

- **En leucemia mieloide crónica**
- **En tumores del estroma gastrointestinal**

Laboratorio **LKMS.A.**
Monroe 1378, (C1428 BKN) Buenos Aires, Argentina.
Tel./Fax: (54-11) 4896-6100 info@lkmsa.com.ar



Absolutamente Confiable
www.lkmsa.com



Tecnología Alemana

La forma más segura de controlar el tratamiento anticoagulante oral

Algunas indicaciones médicas como la cirugía de implantación de una válvula cardíaca mecánica, la fibrilación auricular o las enfermedades tromboembólicas requieren un tratamiento anticoagulante prolongado con antagonistas de la Vitamina K. Sin embargo, la prescripción de un tratamiento anticoagulante oral a veces genera dudas, al temer que los pacientes lo incumplan o sean incapaces de seguirlo correctamente.

Mantener al paciente dentro de unos márgenes terapéuticos óptimos es el objetivo principal de todo tratamiento anticoagulante oral. La fiebre, el alcohol, algunos medicamentos, como los analgésicos o los antibióticos, e incluso una dieta rica en Vitamina K, pueden interferir en el tratamiento de anticoagulación oral. Por tanto, es necesario un estrecho control de la coagulación, porque cada paciente reacciona de manera diferente al tratamiento anticoagulante oral.

La determinación del INR con **CoaguChek[®] XS Plus** le permitirá medir el valor de INR en tan sólo un minuto, con una pequeña gota de sangre de la yema del dedo para así poder ajustar inmediatamente el tratamiento de su paciente de forma cómoda y segura.



CoaguChek[®] XS Plus le ofrece...

...Mayor seguridad



Elementos de seguridad:

- Control integrado de un solo canal en la tira reactiva (OS2C) para garantizar la validez de la medición.
- Código de barras incluido en la tira reactiva para identificación del lote de la misma.
- Posibilidad de configurar bloqueos automáticos en función de los resultados de control de calidad con frecuencia definida por el usuario.

Reactivo de PT de última generación:

- Nueva tecnología de medición electroquímica.
- Reactivo a base de factor tisular recombinante humano (ISI=1,0).
- Conforme con las recomendaciones de la OMS.

Funciones integradas de gestión de datos:

- Descarga, sincronización y carga de todos los datos revelantes.
- Capacidad para almacenar hasta 500 resultados de pacientes.
- Identificación de datos de usuarios y pacientes.

Resultados de calidad comparables a los obtenidos en el laboratorio:

- Los resultados concuerdan con los del laboratorio¹.
- Disponibles controles de calidad de 1 nivel.

Líderes en el tratamiento de la hemofilia e inhibidores

Novo Nordisk desarrolló el factor VIIa de la coagulación, obtenido por técnicas recombinantes siendo efectivo y seguro para el tratamiento de eventos hemorrágicos. El uso de factores recombinantes de la coagulación disminuye la probabilidad de exposición a agentes infecciosos⁸.



Rapidez¹⁻². Eficacia²⁻⁵. Seguridad⁶⁻⁷ en el control del sangrado

NovoSeven[®] está indicado para el tratamiento de los episodios de sangrado y en la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos en:

- Hemofilia congénita con inhibidores contra los factores de coagulación (FVIII o FIX) > 5 unidades Bethesda (UB) o aquellos en quienes se espera tener una gran respuesta anamnésica a la administración de FVIII o FIX,
- Hemofilia adquirida,
- Déficit congénito de FVII,
- Tromboastenia de Glanzmann con anticuerpos contra la GPIIb-IIIa y/o HLA con antecedentes de transfusiones de plaquetas refractarias pasadas o presentes



Referencias:

1. Lusher JM. Blood Coag Fibrinolysis 1998;9:5111-4. 2. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. Thromb Haemost 1997;78:1463-7. 3. Key NS, Aledort LM, Beardsley D et al. Thromb Haemost 1998;80:912-8. 4. Lusher JM, Roberts HR, Davignon G et al. Haemophilia 1998; 4:790-8. 5. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK et al. Thromb Haemost 1998;80:773-8. 6. Jurlander B, Thim L, Klausen NK et al. Semin Thromb Haemost 2001;27:373-83. 7. Abshire T, Kenet G. J Thromb Haemost 2004;2:899-909. 8. Valentino L, Oza V. Pediatr Blood Cancer 2006, 47(3):245-254.



VELCADE® EXPANDE SUS POSIBILIDADES EN LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO



Primera y única terapia aprobada
para el Linfoma de Células del Manto*

VELCADE®
(bortezomib)

En el estudio PINNACLE (N=155)¹ VELCADE® demostró:

- ▶ Eficacia en Linfoma de Células del Manto con respuestas completas y duraderas
 - Tasa de Respuesta Global: **33%** (CR+nCR+PR)²
 - Tasa de Respuesta Completa: **8%** (CR+nCR)²
 - Duración promedio de la respuesta²:
 - **9.2** meses en pacientes que respondieron al tratamiento
 - **13.5** meses en pacientes que lograron una respuesta completa

* Aprobado por ANMAT y FDA para pacientes con LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO que hayan recibido al menos una terapia previa

REFERENCIA: N. Forstner, et al. JCO. 2016; 34(36):4617-4624. El estudio PINNACLE es el estudio más reciente que evaluó el uso de VELCADE® (bortezomib) en el tratamiento de pacientes con LCM. El estudio PINNACLE es un estudio clínico aleatorizado, controlado, de fase 3 llevado a cabo en pacientes con LCM. El estudio PINNACLE evaluó la eficacia y seguridad de VELCADE® (bortezomib) en comparación con el tratamiento de referencia (ROR) en pacientes con LCM. Los resultados de este estudio se publicaron en el Journal of Clinical Oncology (JCO) el 14 de octubre de 2016. Los resultados de este estudio se publicaron en el Journal of Clinical Oncology (JCO) el 14 de octubre de 2016. Los resultados de este estudio se publicaron en el Journal of Clinical Oncology (JCO) el 14 de octubre de 2016.

Un compromiso de Janssen-Cilag
SAFE
Sistema de
Atención al
Paciente/Janssen-
Cilag Health
Call: 4788-7378 6893-888-5267

COOS
COMITÉ
ORGANIZACIONAL DE
ONCOLOGÍA

PARA MAYOR INFORMACIÓN CONÉCTESE CON COOS
Mendoza 1259 (C) 1420000 Cap. Fed. | Lunes a Viernes 8:30 a 18:00hs | Tel. 011-4788-7270 | Fax 011-4788-7225
Desde el Interior: 080080490028 (24/7) | E-mail: cob@janssen-cilag.com.ar

JANSSEN-CILAG

VELCADE® ES UNA MARCA REGISTRADA DE JANSSEN PHARMACEUTICALS INC.