

Controversias en Hemostasia y Trombosis

Manejo de la trombosis arterial en el síndrome antifosfolípido

Dr. Alberto Maneyro



**ARTÍCULO
ORIGINAL**

Servicio de Hematología. Complejo Médico (P.F.A.) Churruca – Visca

HEMATOLOGIA, Vol. 11 N° 3: 209-211
Septiembre - Diciembre, 2007

El síndrome antifosfolípido (SAF) es definido como la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (APL), manifestados como inhibidor de tipo lúpico, anticuerpos anticardiolipinas (ACA) y/o anticuerpos anti beta2 glicoproteína I, en asociación con tromboembolismo venoso y/o arterial o complicaciones obstétricas (1-2). La manifestación más frecuente del SAF es la trombosis venosa que ocurre más comúnmente en los miembros inferiores (3). La trombosis arterial es menos frecuente y la severidad de su presentación (isquemia o infarto) está relacionada con la rapidez de su instalación y la extensión de la oclusión vascular. El órgano más comúnmente afectado es el cerebro: el accidente vascular encefálico y el ataque isquémico transitorio representan cerca de la mitad de las oclusiones vasculares arteriales (4). Una cuarta parte de los eventos arteriales corresponden a oclusiones coronarias y el resto al compromiso de diversos lechos vasculares (arterias subclavias, renales, retinianas y de miembros inferiores). Además de su origen trombótico, las oclusiones arteriales (sobre todo cerebrales) pueden ser embólicas, especialmente a partir de vegetaciones valvulares mitrales o aórticas (endocarditis trombótica bacteriana).

Si bien se ha demostrado claramente que el tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) reduce la tasa de recurrencia de trombosis venosa profunda en pacientes con SAF (5-6), no está claro qué papel juega tal tratamiento en el manejo de la trombosis arterial. A continuación analizaremos la evidencia actual al respecto, dividida de acuerdo a los territorios más frecuentemente implicados: corazón, sistema vascular periférico y cerebro.

TROMBOSIS ARTERIAL DE ORIGEN CARDÍACO

Las manifestaciones cardíacas del SAF incluyen: enfermedad oclusiva coronaria (aterosclerosis, angina, infarto de miocardio), alteraciones valvulares (endocarditis trombótica bacteriana), trombosis intracardíaca e hipertensión pulmonar (7).

Oclusión coronaria

La cardiopatía isquémica tiene una prevalencia en el SAF de 5 – 6%, es más frecuente en el secundario a lupus eritematoso sistémico (LES), y más comúnmente por aterosclerosis que por vasculitis (8,9). En este sentido, se ha encontrado que los títulos de ACA IgG son predictores independientes del grosor íntima – media carotídeo, medida indirecta de aterosclerosis (10).

El manejo de los pacientes con coronariopatía debe incluir la búsqueda y control de los factores de riesgo cardiovascular adicionales: hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad, diabetes, tabaquismo, hiperhomocisteinemia. El uso de estatinas se asocia con regresión de lesiones ateroscleróticas; se ha demostrado que la fluvastatina y la simvastatina reducen la expresión de moléculas de adhesión (E-selectina, e ICAM-1), signo de activación endotelial, inducida por anticuerpos anti-beta2 – glicoproteína I (7, 11). El tratamiento con ACO ha sido sugerido en aquellos pacientes que presentan oclusión trombótica en ausencia de aterosclerosis (7); sin embargo, no existen estudios que demuestren menor tasa de recurrencia por el uso de anticoagulantes que por el de agentes antiagregantes plaquetarios.

Alteraciones valvulares y otros

Las alteraciones valvulares del SAF (similares a las del LES) incluyen: engrosamiento de valvas y excrescencias nodulares irregulares en la cara auricular de la válvula mitral o en la cara vascular de la válvula aórtica, y sus manifestaciones clínicas varían de acuerdo al grado de afectación: ausencia de síntomas y hallazgo por búsqueda sistemática, regurgitación y tromboembolismo arterial (12-13).

La prevalencia de lesiones valvulares en el SAF es variable, detectándose, en algunos estudios en 36 – 38% de los casos (14-15), y hasta en 82% cuando se buscan sistemáticamente por ecocardiograma transesofágico (16), sin embargo, la valvulopatía clínicamente significativa se observa sólo en 2 – 5% de los pacientes con SAF (17-18).

En cuanto al manejo de estos pacientes, teniendo en cuenta que la lesión valvular puede actuar como sustrato para el embolismo arterial, varios autores recomiendan tratamiento con ACO para aquellos pacientes con valvulopatía y evidencia de tromboembolismo y profilaxis primaria con agentes antiplaquetarios para los individuos asintomáticos (7). Cabe señalar que ninguno de estos tratamientos contribuye a la desaparición de las vegetaciones (12).

La presencia de trombos intracardíacos es pacientes con SAF ha sido documentada en reportes de casos individuales, no existiendo datos de prevalencia al respecto. Las conductas terapéuticas han incluido ACO y / o cirugía, sin evidencias que favorezcan alguna en particular (7).

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (EAP):

Estudios transversales muestran que la prevalencia de APL en pacientes con EAP que requieren cirugía oscila entre 26 y 45%, de los cuales el 84 – 94% tienen sólo ACA y un 2 – 3% anticoagulante lúpico y ACA (19-21). No existen estudios que comparen la prevalencia de APL en EAP con la población sana.

Varios estudios retrospectivos han encontrado asociación de APL con complicaciones trombóticas de cirugía vascular, sobre todo en aquellos pacientes que no recibían tratamiento anticoagulante, con lapsos hasta la reoclusión del by-pass más cortos (17 vs 58 semanas) y riesgo de oclusión 6 veces mayor que los pacientes sin APL (21-23). Con respecto a la conducta antitrombótica a seguir en estos pacientes, si bien no hay estudios prospectivos que comparen las diferentes opciones (ACO, antiplaquetarios o ambos), la evidencia actual, basada en estudios retrospectivos (22) y en estudios prospectivos que incluyeron un número limitado de pacientes con SAF y trombosis arte-

rial (6), sugiere el uso de anticoagulantes orales (con o sin agregado de agentes antiplaquetarios), sobre todo en aquellos individuos que serán sometidos a cirugía vascular.

TROMBOSIS ARTERIAL CEREBRAL

Como se mencionó previamente, la trombosis cerebral es la manifestación vascular arterial más frecuente en el SAF, constituyendo el evento inicial en cerca del 20% de los pacientes con el síndrome, en dos tercios de los casos como accidente vascular encefálico (AVE) y en el tercio restante como accidente isquémico transitorio (AIT) (34). Los títulos altos de ACA IgG (> 40 UGPL) constituyen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de este cuadro (24-25).

Clásicamente, los pacientes con fuentes cardíacas de embolismo arterial (fibrilación auricular, prótesis valvulares) reciben ACO como prevención primaria y secundaria de eventos arteriales cerebrales, mientras que aquellos pacientes con AVE de origen no cardioembólico (aterosclerótico), se benefician con el uso de agentes antiagregantes plaquetarios, con una reducción del riesgo de AVE no fatal de 25% y de mortalidad de causa vascular de 15% (26). Varios estudios (27-29) han comparado la efectividad y la seguridad de los ACO y la aspirina, no encontrándose diferencias significativas en términos de recurrencia de AVE o muerte y con un aumento del riesgo hemorrágico por el uso de ACO, sobre todo en regímenes de alta intensidad de dosis; cabe señalar que tanto las intensidades de la anticoagulación como las dosis de aspirina fueron muy variables entre los distintos estudios.

En base a lo mencionado, y considerando al AVE en pacientes con SAF como un evento no cardioembólico, Derksen y col reportaron una experiencia limitada a 8 pacientes con AVE y SAF, tratados con bajas dosis de aspirina; los resultados de este estudio mostraron una tasa de recurrencia de AVE, comparable de acuerdo a edad, con la de los pacientes sin APL (30). Al momento actual, el único estudio prospectivo que evaluó el impacto de la positividad para APL en la tasa de recurrencia trombótica en pacientes con AVE es el APASS (Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study) (31). Este estudio incluyó 720 pacientes con APL y 1050 pacientes APL negativos; ambos grupos fueron a su vez subdivididos para recibir, en forma randomizada, warfarina (RIN: 1,4 – 2,8) o aspirina (325 mg/día). No se observaron diferencias significativas en la tasa de recurrencia de eventos entre los pacientes APL positivos y APL negativos, ni entre los pacientes que recibieron warfarina o aspirina, independientemente de su positividad o negatividad por los anticuerpos.

Sin embargo, este estudio ha recibido varios cuestionamientos:

1. Los pacientes incluidos no cumplen con los criterios diagnósticos de SAF (“criterios de Sapporo”) (32-33), que sugieren la necesidad de una positividad persistente de APL en 2 o más determinaciones separadas por un período de tiempo (6 semanas en el momento de llevarse a cabo este estudio) para un diagnóstico definido de SAF; estos pacientes tenían una única determinación de APA, llevada a cabo cerca del evento trombótico.
2. La edad de los pacientes incluidos es mayor (63,1 años), que la de la mayoría de los pacientes con SAF (42 años) (34); es bien conocido que la positividad para APL (sobre todo ACA) es, en general, más frecuente en individuos de mayor edad (35).
3. No se considera adecuado el estudio de APL (sobre todo ACA) en la etapa aguda de un evento trombótico, dada la posibilidad de falsos positivos en ese contexto (36).
4. El rango de RIN utilizado en el estudio (1,4 – 2,8) es menor que el que se usa habitualmente para la prevención de recurrencia trombótica en pacientes con SAF.

Es evidente que los cuestionamientos mencionados limitan la validez de las conclusiones del estudio, no pudiendo recomendarse, en función de los hallazgos del mismo, una u otra conducta antitrombótica.

Algunos autores (2, 37), basados en su experiencia personal y en resultados de estudios retrospectivos que incluyeron números limitados de pacientes con SAF y trombosis arterial (6, 38), recomiendan el uso de ACO, con alta intensidad de dosis (RIN no menor a 2,5 – 3,5) luego de un primer evento arterial en pacientes con SAF, y agregado de agentes antiplaquetarios en caso de eventos recurrentes en pacientes que reciben ACO. La 7ª Conferencia sobre Tratamiento Antitrombótico del ACCP (American College of Chest Physicians)

recomienda el uso de agentes antiplaquetarios para la mayoría de los pacientes con AVE o AIT no cardioembólicos (grado de evidencia 1A), pero sugiere ACO para los pacientes con AVE no cardioembólico con trastornos protrombóticos subyacentes bien documentados, incluyendo SAF (grado de evidencia 2C) (39).

CONCLUSIONES

Es notable la escasa evidencia que existe al momento actual con respecto al tratamiento óptimo para los pacientes con SAF y trombosis arterial; las recomendaciones se basan en su mayoría en reportes de series de pocos casos, en estudios retrospectivos que incluyeron un número limitado de pacientes con patología arterial y en opiniones de expertos, basadas en su experiencia personal. Creemos que el enfoque de estos pacientes debe basarse en algunas premisas claras:

- Definir que el paciente realmente tiene un SAF; esto no sólo implica contar con un laboratorio confiable para la realización de los estudios, sino también valorar los resultados de dichos estudios en función del contexto clínico y tener presente que la definición del síndrome requiere que la positividad de los anticuerpos sea persistente en el tiempo.
- Buscar y controlar los factores de riesgo cardiovascular adicionales (hipertensión arterial, diabetes, dislipidemias, tabaquismo, obesidad, hiperhomocisteinemia)
- Considerar, hasta tanto no exista clara evidencia en contra, que la trombosis arterial, en ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular y con un factor protrombótico subyacente evidente, constituye una situación de riesgo mayor que la habitual y justificaría el tratamiento con ACO, con una valoración individual de la relación riesgo – beneficio para definir la intensidad de dicho tratamiento.