

## Guía de Referencia Rápida

# Tratamiento de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido primario en el Adulto



## Guía de Referencia Rápida

### D689 Defecto de la coagulación no especificado

# GPC

### Tratamiento de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido primario en el Adulto

ISBN en trámite

#### DEFINICIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) constituye una enfermedad protrombótica, autoinmune y sistémica, que se caracteriza por la asociación de trombosis vascular venosa y/o arterial, pérdida fetal recurrente, a menudo acompañado de trombocitopenia leve a moderada y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, anticoagulante lúpico o anti-β2 glucoproteína 1)

#### GENERALIDADES

- El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido se define con base en la presencia de al menos, un criterio clínico y un criterio de laboratorio (ver cuadro I)
- Estos criterios de consenso internacional, se han diseñado para facilitar el desarrollo de estudios clínicos de tratamiento y causalidad en el síndrome de anticuerpos antifosfolípido. Es importante destacar que estos criterios de clasificación no pretenden ser criterios de diagnóstico en la práctica clínica. En el año 2006, en Sidney Australia, se realizó una actualización a los Criterios de Clasificación, ante la evidencia de nuevos conocimientos clínicos, de laboratorio y experimentales (ver cuadro 1)
- El tratamiento antitrombótico principal de estos pacientes debe incluir anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Es importante señalar, que el tratamiento óptimo de los pacientes con SAAF es controvertido y está en continua revisión. Hasta el momento, el número reducido de pacientes, dificulta la elaboración de estudios prospectivos adecuados que permitan obtener conclusiones definitivas
- La tratamiento no debe dirigirse en primera instancia a la eliminación o a la reducción de los niveles de los anticuerpos antifosfolípido, mediante recambio plasmático, gamaglobulina intravenosa e inmunodepresores (excepto SAAF catastrófico), ya que no existe una clara correlación entre los niveles de estos anticuerpos y los episodios trombóticos
- Las principales manifestaciones clínicas observadas en una cohorte europea de pacientes con SAAF incluye: trombosis venosa profunda de miembros pélvicos (38.9%), artralgia (38.7%), aborto temprano (35.4%), trombocitopenia (29%), livedo reticular (24.1%), migraña (20.1%), enfermedad vascular cerebral (19.8%) y embolismo pulmonar (14.1%)

- Las principales manifestaciones clínicas observadas en una cohorte de pacientes latinoamericanos con SAAF al inicio de la enfermedad incluyen: livedo reticular (32%), trombosis venosa profunda de miembros pélvicos (31%), trombocitopenia (27%), migraña (25%), anemia hemolítica (19%), úlceras cutáneas (14%), amaurosis fugaz (14%), enfermedad vascular cerebral (10%), microtrombosis pulmonar (7%) y embolismo pulmonar (5%)

## **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

### **Trombopprofilaxis primaria**

- La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en población sana, es de 1 al 5 %, confiriendo un riesgo absoluto de trombosis < al 1%, alcanzando hasta el 10% en mujeres con una historia de pérdida fetal previa y > 10% en aquellos sujetos que suspenden el anticoagulante posterior a un evento trombótico venoso
- La primera consideración en los pacientes que presentan anticuerpos antifosfolípido persistentemente positivos y que no han desarrollado trombosis, será evitar o controlar factores de riesgo trombótico tales como: tabaquismo, sedentarismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad (ver cuadro II)
- Ante la presencia de anticuerpos anticardiolipina persistentemente positivos, particularmente isotipo IgG en títulos medios o altos, se recomienda modificar factores de riesgo trombótico e iniciar aspirina
- En pacientes con anticuerpos antifosfolípido sin trombosis, se recomienda administrar aspirina en dosis de 75 a 150 mg/día
- Ante el embarazo (estado de hipercoagulabilidad) y presencia de anticuerpos antifosfolípidos en mujeres asintomáticas, está indicado administrar aspirina en dosis de 75 a 150 mg/día. No es necesario el uso de anticoagulantes, mientras no exista historia personal previa de tromboembolismo o pérdidas fetales
- En mujeres embarazadas con trombofilia sin historia de tromboembolismo venoso (TEV), no se recomienda el uso rutinario de profilaxis farmacológica antitrombótica previo al parto. Sin embargo, es necesario realizar una evaluación individualizada de los factores de riesgo
- En todas las mujeres embarazadas con trombofilia y sin TEV previo, se sugiere vigilancia clínica estrecha durante el embarazo y después del parto
- Es fundamental realizar observación estrecha (evaluación de signos y síntomas de trombosis en la visitas prenatales) en mujeres con trombofilia sin historia de trombosis

### **Trombopprofilaxis secundaria**

- El tratamiento inicial del tromboembolismo venoso en pacientes con SAAF primario, consiste en administrar heparina de bajo peso molecular o no fraccionada durante 5 días en forma conjunta con warfarina
- La warfarina produce su efecto anticoagulante al inhibir la producción de factores de coagulación dependiente de de vitamina K (II, VII, IX y X), así como de las proteínas anticoagulantes C y S. El efecto antitrombótico de la warfarina depende de la reducción del factor II (protrombina), el factor con la vida media más larga (60 a 72 horas). Debido a esto, la warfarina no es totalmente efectiva en los primeros días de administración

- La administración de warfarina a largo plazo es un método altamente efectivo para prevenir el tromboembolismo venoso recurrente
- En pacientes que inician la toma de warfarina, se recomienda administrar una dosis inicial entre 5 y 10 mg., durante los primeros dos días. El ajuste de las siguientes dosis será con base en la respuesta del INR. Se debe evitar dosis de carga de warfarina. La warfarina no es totalmente efectiva en los primeros días de tratamiento debido a una disminución en la reducción de varios factores de coagulación
- Se recomienda iniciar dosis bajas de warfarina ante cualquiera de los siguientes factores: edad > 75 años, múltiples condiciones de comorbilidad, desnutrición, insuficiencia hepática o alteración tiroidea. En pacientes que con peso > 80 kg, se puede iniciar dosis de 7.5 mg
- En el paciente que inicia la toma de warfarina, se recomienda comenzar el monitoreo del INR, posterior a las primeras dos o tres dosis del anticoagulante oral
- En caso de que el INR sea de 2.0 o mayor durante las primeras tres dosis, considerar reducir la dosis a la mitad e investigar causas que incrementen el efecto de warfarina (interacciones farmacológicas, desnutrición, infección, enfermedad sistémica)
- Se recomienda solicitar control de INR dos o tres veces a la semana durante la primer y segunda semana, posteriormente la frecuencia se determinara en función de los resultados de INR
- Se recomienda anticoagulación prolongada y mantener un INR entre 2.0 a 3.0 en el paciente con un primer episodio de trombosis venosa
- Se recomienda anticoagulación prolongada y mantener un INR > 3 [entre 3.0 y 4.0] en el paciente con trombosis venosa o arterial recurrente
- Posterior a un primer episodio de tromboembolismo venoso, los pacientes deben ser tratados con anticoagulantes durante al menos 3 a 6 meses. El tratamiento a largo plazo requiere una evaluación del perfil riesgo/beneficio
- El tratamiento anticoagulante indefinido se recomienda en pacientes con más de un episodio de trombosis venosa proximal idiopática o para aquellos con presencia continua de factores de riesgo protrombótico
- Los factores de riesgo para trombosis recurrente en pacientes con SAAF incluyen: historia de múltiples eventos trombóticos, títulos de anticardiolipina > 40 UGPL y anomalías cardíacas
- En pacientes con SAAF, el riesgo de trombosis recurrente es alto y es más frecuente dentro de los primeros seis meses en que se suspende el anticoagulante. El tiempo promedio para la primera trombosis recurrente después de suspender la warfarina es de 2 meses (0.5 a 6 meses)
- La tasa de recurrencia (eventos por año), en pacientes con SAAF posterior al primer episodio de trombosis es de 0,29 en ausencia de tratamiento, de 0,015 para aquellos que mantienen un INR > 3 y de 0 para aquellos con INR >3 y que recibieron aspirina (p <0,001)
- La probabilidad de supervivencia libre de trombosis a 5 años, es de 90% para los pacientes que reciben warfarina + aspirina y mantienen un INR > 3, frente al 30% en pacientes sin tratamiento. La prevención de trombosis venosa recurrente en los pacientes con SAAF requiere anticoagulación a largo plazo y mantener un INR en rango terapéutico

- La combinación de aspirina y anticoagulante oral es una intervención efectiva versus la administración de aspirina en monoterapia para la prevención secundaria de enfermedad vascular isquémica cerebral en pacientes con SAAF primario. En pacientes con trombosis recurrente no es recomendable el empleo de aspirina en dosis bajas ni como monoterapia
- La administración de warfarina para mantener un INR de nivel moderado (2.0 – 3.0) es una opción apropiada en pacientes con SAAF y trombosis venosa recurrente
- Se recomienda mantener un INR de 2.5 en aquellos pacientes con SAAF que tienen trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar
- No existe evidencia de que la administración de Warfarina para mantener un INR de alta intensidad (3.0 – 4.0) es superior a un INR moderado (2-3) para prevenir la trombosis venosa recurrente en pacientes con SAAF
- La anticoagulación a largo plazo (> 6 meses) reduce el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente
- La enfermedad vascular cerebral (EVC) es la manifestación tromboembólica arterial más frecuente en el paciente con SAAF y el riesgo de EVC isquémico recurrente es alto
- Es importante considerar las limitaciones metodológicas de los ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos, respecto al uso de warfarina para conseguir un INR de 3 o mayor con el objetivo de evitar eventos trombóticos arteriales en pacientes con SAAF. Sin embargo, es importante destacar que la trombosis recurrente es infrecuente en pacientes que reciben anticoagulación efectiva y tienen un INR entre 3-0 y 4.0
- La combinación de aspirina y anticoagulación oral puede ser más efectiva que la sola administración de aspirina para la prevención secundaria de enfermedad vascular cerebral en pacientes con SAAF

## **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

### **Tromboembolismo venoso agudo (TEVA) y prevención de tromboembolismo recurrente durante el embarazo**

- Es importante considerar que las pruebas sobre la eficacia y la seguridad de la tromboprolifaxis con aspirina y heparina, en mujeres con antecedentes de al menos dos abortos espontáneos o una muerte fetal intrauterina tardía sin otras causas evidentes que no sean las trombofilias hereditarias, son demasiado limitadas para recomendar el uso de anticoagulantes en este contexto
- Algunos estudios muestran que la combinación de heparina no fraccionada y aspirina puede reducir la pérdida de embarazos en un 54%
- El uso de heparina de bajo peso molecular + dosis bajas de aspirina demostró una mayor proporción de nacidos vivos (72.5%) versus inmunoglobulina intravenosa (39.5%) ( $p=0.003$ ) en el tratamiento de aborto recurrente en la mujer con SAAF
- Debido al elevado costo y escasa disponibilidad de inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de las pérdida fetal recurrente, es necesario realizar estudios para evaluar su efectividad como estrategia de primera línea

- El tratamiento con heparina de bajo peso molecular mas aspirina debe considerarse como una opción de tratamiento estándar para la pérdida fetal recurrente asociada con la presencia de anticuerpos antifosfolípido
- En las mujeres con anticuerpos antifosfolípido y pérdida fetal recurrente (3 o más) sin historia de trombosis venosa o arterial, se recomienda la administración anteparto de dosis profilácticas o intermedias de heparina no fraccionada o dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular, en combinación con aspirina
- Las mujeres con SAAF y sin historia de trombosis deben recibir dosis profilácticas de heparina y dosis bajas de aspirina durante el embarazo y período postparto (6 a 8 semanas)
- En mujeres con incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso posterior a la cesárea debido a la presencia de al menos otro factor de riesgo asociado al embarazo y cirugía, se recomienda el empleo de trombopprofilaxis farmacológica (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica) o profilaxis mecánica (medias elásticas o compresión neumática intermitente) mientras se encuentra hospitalizada
- En mujeres con múltiples factores de riesgo para tromboembolismo venoso que son sometidas a cesárea se recomienda combinar trombopprofilaxis farmacológica y mecánica
- En embarazadas con tromboembolismo venoso agudo se recomienda iniciar heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea en dosis-ajustada o heparina no fraccionada (HNF) (bolo intravenoso, seguido de una infusión continua para mantener el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) dentro de rango terapéutico por al menos 5 días
- En mujeres embarazadas con tromboembolismo venoso agudo, posterior al tratamiento inicial, se recomienda continuar HBPM o HNF por vía subcutánea durante todo el embarazo
- En mujeres embarazadas con tromboembolismo venoso agudo, se sugiere continuar el anticoagulante durante el posparto, al menos, 6 semanas (con una duración total mínima de la terapia de 6 meses)
- Para las mujeres embarazadas que reciben dosis ajustada de HBPM o HNF, se recomienda suspender la heparina, al menos 24 horas antes de la inducción electiva del trabajo de parto
- Para las mujeres embarazadas con trombofilia que han tenido un episodio previo de TVA y no reciben anticoagulantes a largo plazo, recomendamos utilizar dosis intermedia o profiláctica de HBPM antes del parto o dosis intermedia de HNF o bien vigilancia clínica durante todo el embarazo; más anticoagulantes durante el post-parto anticoagulantes
- Para las mujeres con positividad persistente de anticuerpos antifosfolípido, que han tenido un episodio previo de TVA y no reciben anticoagulantes a largo plazo, le sugerimos indicar profilaxis post-parto, HBPM en dosis profiláctica o intermedia antes del parto o dosis intermedio o profilácticos de HNF, y no limitarse con la vigilancia estrecha
- Para las mujeres embarazadas que reciben anticoagulantes a largo plazo previo a un nuevo tromboembolismo venoso, se recomienda HBPM o HNF durante todo el embarazo y reanudar la administración de anticoagulación postparto a largo plazo

- En las mujeres con alto riesgo de preeclampsia, se recomienda administrar durante el embarazo aspirina en dosis bajas.
- La administración de warfarina o heparina no fraccionada puede continuar en las mujeres en periodo de lactancia
- Las mujeres con SAAF deben evitar el uso de anticonceptivos orales que contienen estrógenos. El dispositivo con levonorgestrel intrauterino, puede ser un método de anticoncepción de elección en mujeres que reciben anticoagulantes

## **REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA**

- Se enviará al servicio de Medicina Interna/Reumatología, al paciente con evidencia clínica de trombosis y TTP prolongado por más de 6 segundos en relación al testigo, en dos ocasiones y con intervalos entre sus tomas de 12 semanas
- Se enviará al servicio de Gineco-obstetrica/Reumatología a mujeres con historia de perdidas fetales recurrentes, parto prematuro o abortos en el primer trimestre con TTP prolongado por más de 6 segundos en relación al testigo, en dos ocasiones y con intervalos entre sus tomas de 12 semanas
- Se enviará al servicio de Medicina Interna/Reumatología al paciente sin historia de trombosis y con presencia de anticuerpos antifosfolipido positivos, en títulos moderado-alto y de forma persistente, para evaluación integral e identificar otros factores de riesgo de trombosis
- Se enviará al Reumatología y Hematología al paciente con SAAF que a pesar de niveles de INR en rangos terapéuticos, presente trombosis venosa o arterial recurrente
- Se enviará a Reumatología al paciente con diagnostico establecido de SAAF primario, que durante su seguimiento desarrolle manifestaciones clínicas de lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad autoinmune
- Se enviará a Gineco-obstetricia a la mujer con SAAF primario, que planea un embarazo, para establecer el momento oportuno de suspensión de warfarina y definir la trombopprofilaxis secundaria más efectiva y segura
- Se enviará a Reumatología al paciente con efectos secundarios o adversos debido al uso de warfarina
- Se enviará a Hematología al paciente con evidencia de resistencia a cumarínicos, aquellos con anemia hemolítica y trombocitopenia grave
- Se enviara a valoración al servicio de Cardiología al paciente con SAAF primario y evidencia de aterosclerosis temprana identificada mediante el engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida, aquellos con placa carotídea, vavulopatía y obesidad
- En el paciente con SAAF primario, sin evidencia de trombosis al menos durante 1 año, con INR en rango terapéutico, con buen apego a tratamiento y en control de otros factores de riesgo tradicional de trombosis (hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad). Es obligatorio mantener un control estricto y en rango terapéutico de INR, al menos una vez al mes. La frecuencia del control de INR, dependerá de la presencia o no de trombosis
- El médico familiar, enviará al paciente con diagnóstico definido de SAAF, al servicio de Reumatología de forma semestral para su evaluación médica integral

## VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

- Las principales causas de muerte en pacientes con SAAF son: Infección bacteriana (20.8%), infarto agudo del miocardio (18.9%), enfermedad vascular cerebral (13.2%), hemorragia (11.3%), neoplasia (11.3%), SAAF catastrófico y embolismo pulmonar (9.4%)
- La mortalidad debido a trombosis recurrente en pacientes con anticuerpos antifosfolípido es mayor que la mortalidad debido a hemorragia
- Los principales factores determinantes de hemorragia por warfarina son: intensidad del efecto anticoagulante, características propias del paciente (edad, comorbilidad) y duración del tratamiento (ver cuadro V)
- El uso de warfarina para mantener un INR de 3 a 4 (anticoagulación alta intensidad) se asocia con un incremento en la frecuencia de hemorragias menores
- Un INR de 2.5 [rango 2 a 3] (anticoagulación de intensidad moderada) se ha asociado con un menor riesgo de hemorragias versus INR > 3
- En el momento de decidir la indicación e intensidad de la anticoagulación, no sólo se debe considerar el riesgo de sangrado, sino también el riesgo de trombosis recurrente, la edad del paciente y tener un control de factores de riesgo de trombosis adicional (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad)
- Los fármacos que interfieren con warfarina incluyen: antibióticos, amiodarona, estatinas, anticonvulsivantes, entre otros (ver cuadro III y IV)
- Todos los pacientes en tromboprolifaxis con warfarina deberán tener control del INR y tener conocimiento de los factores que interfieren con la warfarina (alimentos, hierbas, otros fármacos)
- En los pacientes que reciben una dosis estable de anticoagulante oral, se recomienda realizar monitoreo del INR en intervalos no mayores de 4 semanas
- En pacientes con un INR por arriba del rango terapéutico pero < de 5 y sin hemorragia significativa, se recomienda disminuir la dosis o bien omitir dosis, siendo necesario un monitoreo frecuente del INR. Se puede reanudar el anticoagulante, una vez que el INR se encuentra en un nivel terapéutico (ver cuadro VI)
- En pacientes con INR > 5 pero < 9 y sin hemorragia significativa, es necesario omitir las siguientes dos dosis, realizar un monitoreo frecuente del INR y reanudar el tratamiento con una dosis ajustada cuando el INR se encuentra en un nivel terapéutico
- La administración de vitamina K por inyección subcutánea o intramuscular no se recomienda debido a la absorción imprevisible, que puede conducir a la corrección de errática del INR y la resistencia a la warfarina. En el caso previo, se recomienda de forma alterna, omitir una dosis y administrar vitamina K (1 a 2.5 mg) vía oral, particularmente si el paciente tiene un riesgo elevado de hemorragia
- En caso de que se requiera revertir el efecto de la warfarina de forma rápida, ante la necesidad de una cirugía urgente, se recomienda administrar vitamina K en dosis de 5 mg vía oral, esperando tener una reducción del INR dentro de las primeras 24 horas. Si el INR persiste elevado, se puede administrar una dosis adicional de vitamina K (1 a 2 mg) vía oral
- En pacientes con INR > 9.0 sin hemorragia, se recomienda suspender warfarina y administrar altas dosis de vitamina K (2.5 a 5 mg) vía oral, esperando tener una reducción del INR en 24 a 48 horas



- En pacientes con hemorragia grave e INR elevado, independientemente de la magnitud de la elevación, se recomienda suspender la warfarina y administrar vitamina K (10 mg) mediante infusión intravenosa (IV) lenta asociada con plasma fresco congelado, concentrado de protrombina o factor VIIa recombinante, dependiendo de la urgencia de la situación. Se puede repetir la administración de vitamina K cada 12 horas en caso de persistir la elevación de INR
- En pacientes con hemorragia potencialmente mortal (ejemplo hemorragia intracraneal) e INR elevado, independientemente de la magnitud de la elevación, se debe suspender la warfarina y administrar plasma fresco congelado, concentrado de protrombina o factor VIIa recombinante, además de vitamina K, 10 mg., mediante infusión IV lenta y repetir en caso necesario, dependiendo del nivel de INR
- En pacientes con INR, ligera o moderadamente elevado sin hemorragia grave, en caso de administrar vitamina K, se recomienda preferir la vía de administración oral en lugar de la subcutánea
- En pacientes que reciben warfarina a largo plazo y tienen un INR variable, no atribuible a causas conocidas de inestabilidad, se sugiere un estudio de la respuesta de dosis bajas de vitamina K (100 a 200 µg) con estrecha vigilancia del INR y de la dosis ajustada de warfarina
- En pacientes con SAAF, sin factor de riesgo adicional y con buena respuesta a tratamiento, se recomienda un INR de 2.5 (rango 2 a 3). En pacientes con episodios tromboembólicos recurrentes y con factores de riesgo adicional para trombosis, se recomienda mantener un INR de 3.0 (rango 2.5 a 3.5)
- Se recomienda que los profesionales de la salud que administran la anticoagulación, trabajen de forma coordinada, incorporando la educación y buena comunicación con el paciente, control de INR y un seguimiento estrecho
- Ante eventos hemorrágicos mayores (sistema nervioso central, gastrointestinal, genitourinario) deberá referirse de forma inmediata al especialista para recibir tratamiento específico
- El uso de warfarina está contraindicado durante el embarazo, (atraviesa la placenta y ocasiona teratogenicidad y hemorragia en el feto). La administración de warfarina entre la semana 6 y 12 del embarazo, provoca una embriopatía característica que incluye: hipoplasia nasal, puente nasal deprimido, bajo peso, defectos visuales, acortamiento de extremidades, retardo del desarrollo, convulsiones, sordera, escoliosis, defecio cardiovascular y muerte
- En las mujeres que reciben anticoagulante como tratamiento de tromboembolismo venoso y se embarazan, se recomienda sustituir el uso de warfarina por heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular
- Se sugiere recomendar al paciente que emplea anticoagulantes orales, traer consigo, una leyenda o nota que mencione el nombre del medicamento y la dosis diaria
- Se recomienda el empleo de una hoja de tratamiento y control de la actividad del anticoagulante, en la cual se debe especificar: fecha de inicio del tratamiento, nombre del anticoagulante, dosis por día, INR, así como fecha y hora del siguiente control

- En los pacientes que se someten a un procedimiento dental menor y están recibiendo antagonistas de vitamina K, recomendamos continuar el fármaco durante el procedimiento y coadministrar un agente hemostático oral
- La decisión de interrumpir la anticoagulación oral, ante procedimientos quirúrgicos, debe ser individualizado, basado en un análisis del riesgo de hemorragia versus trombosis y con base en la preferencia del paciente
- En los pacientes que requieren la interrupción temporal de un antagonista de vitamina K antes de la cirugía y requieren normalización del INR previo al procedimiento, se recomienda suspender el antagonista de vitamina K cinco días previos a la cirugía
- En los pacientes que suspendieron el antagonista de vitamina K debido a una cirugía o procedimiento, se recomienda reanudar el anticoagulante a las 12 o 24 horas posterior a la cirugía y siempre que exista una hemostasia adecuada
- En los pacientes que suspendieron el antagonista de vitamina K debido a una cirugía o procedimiento y el INR es todavía elevado ( $> 1,5$ ) 1 a 2 días antes de la cirugía, se sugiere administrar dosis bajas de vitamina K, vía oral (1 a 2 mg.)
- En los pacientes que reciben anticoagulación con dosis terapéuticas con heparina de bajo peso molecular subcutánea como terapia puente, se recomienda administrar la última dosis de heparina 24 horas previo a la cirugía o procedimiento
- Se recomienda que la última dosis preoperatoria de heparina de bajo peso molecular sea el equivalente a 50% de la dosis total
- En los pacientes que reciben anticoagulación con dosis terapéuticas de heparina no fraccionada intravenosa, se recomienda suspender la heparina aproximadamente 4 horas antes de la cirugía
- En los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico menor u otro invasivo y reciben anticoagulación (terapia puente) con dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular, se recomienda reiniciar la heparina 24 horas después del procedimiento siempre y cuando exista hemostasia adecuada
- En los pacientes sometidos a una cirugía mayor o tienen alto riesgo de hemorragia y en quienes se planea administrar en el postoperatorio dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada, se recomienda retrasar el inicio de la anticoagulación con heparina, 48 a 72 horas después de la cirugía o administrar dosis bajas siempre y cuando la hemostasia es adecuada
- En caso de cirugía menor, reiniciar heparina de bajo peso molecular en dosis total, 24 horas después de la cirugía, en el caso de cirugía mayor y en pacientes con alto riesgo de hemorragia, considerar usar dosis profilácticas en los dos primeros días de postoperatorio
- En los pacientes que se someterán aun procedimiento quirúrgico y toman aspirina o clopidogrel, se recomienda suspender estos fármacos 7 a 10 días antes de la cirugía o procedimiento
- En los pacientes que requirieron suspender temporalmente la aspirina o el clopidogrel debido a una cirugía, se recomienda reiniciar el fármaco 24 horas después de la cirugía siempre que exista hemostasia adecuada
- En caso necesario, la warfarina puede ser suspendida cinco días previos a una cirugía electiva. Cuando el INR es menor de 1.5, el procedimiento puede realizarse con seguridad

- Se recomienda suspender la warfarina cinco días antes, en el paciente que requiere un procedimiento quirúrgico y tiene un INR entre 2.0 y 3.0, la suspensión será de seis días antes en el paciente con INR entre 3.0 a 4.5
- En el caso de que la anticoagulación oral se suspenda por completo deberá considerarse dar trombotopofilaxis con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (terapia puente)
- Como terapia puente se recomienda iniciar heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 1 mg/kg subcutáneo cada 12 horas) 36 horas después de la última dosis de warfarina

## ESCALAS

Cuadro I. Criterios de Clasificación para Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido

Criterios clínicos	
Trombosis vascular	Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos, confirmados de forma objetiva, que ocurren en cualquier tejido u órgano
Complicaciones del embarazo	Perdida fetal: una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal, a la semana 10 o más de gestación; o Uno o mas nacimientos prematuros morfológicamente normal a la semana 34 o antes debido a preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria grave; o Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados, antes de la décima semana de gestación, una vez excluidas causas cromosómicas paternas o maternas y anormalidades hormonales o anatómicas maternas
Criterios de laboratorio	
Anticuerpos anticardiolipina	Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM presentes en niveles moderados o elevados en sangre en dos o más ocasiones, separados por al menos 6 semanas
Anticoagulantes lúpico	Anticuerpos anticoagulantes lúpico detectados en sangre en dos o más ocasiones separados por al menos 6 semanas, de acuerdo a las guías de la International Society on Thrombosis and Hemostasis

El intervalo sugerido de acuerdo a la revisión Sapporo se modifico de 6 semanas a 12 semanas entre los 2 exámenes de laboratorio para anticardiolipinas y AL así como se agrego a los anticuerpos anti Beta2 Glucoproteina I isotipos IgG e IgM positivo en 2 ocasiones y con intervalos de 12 semanas.

El diagnóstico definitivo de síndrome antifosfolípido requiere la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio. No existen límites de intervalos entre los eventos clínicos y los hallazgos positivos en el laboratorio.

Fuente: Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295–306.

## Cuadro II. Factores de riesgo para tromboembolismo venoso

Cirugía  
 Trauma (grave o lesión de extremidades pélvicas)  
 Inmovilidad, paresia de extremidades pélvicas  
 Neoplasia (activa u oculta)  
 Tratamiento para cáncer (hormonal, quimioterapia, inhibidores de angiogénesis, radioterapia)  
 Compresión venosa (tumor, hematoma, anomalía arterial)  
 Tromboembolismo venoso previo  
 Edad avanzada  
 Embarazo y período postparto  
 Empleo de anticonceptivos orales que contienen estrógenos o terapia hormonal de reemplazo  
 Modulador selectivo de receptor de estrógenos  
 Estimulantes de la eritropoyesis  
 Enfermedad médica aguda  
 Enfermedad intestinal inflamatoria  
 Síndrome nefrótico  
 Desórdenes mieloproliferativos  
 Hemoglobinuria paroxística nocturna  
 Obesidad  
 Catéter venoso central  
 Trombofilia adquirida

Fuente: Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:381S-453S.

## Cuadro III. Interacciones farmacológicas de la Warfarina

<b>Antagonizan el efecto anticoagulante de la warfarina</b>	
Alteran absorción de warfarina	Colestiramina, colestipol, sucralfato
Incrementan su eliminación	Alcohol (uso crónico), barbitúricos, carbamazepina, griseofulvina, rifampicina
Incrementan la síntesis de factores de coagulación	Estrógenos, propiltiouracilo, vitamina K
Mecanismo desconocido	Fenitoína
<b>Drogas que potencian el efecto de warfarina</b>	
Inhiben la eliminación metabólica de warfarina	Ingestión aguda de alcohol, alopurinol, amiodarona, cloranfenicol, cimetidina, claritromicina, disulfiram, eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, miconazol, omeprazol, fenilbutazona, antidepresivos tricíclicos, propafenona, trimetoprima-sulfametoxazol, voriconazol
Aumenta el catabolismo de factores de coagulación dependientes de vitamina K	Andrógenos (danazol), tiroxina
Disminuyen la síntesis de factores de la coagulación	Cefazolina, quinidina
Potencian el efecto anticoagulante sin afectar los niveles plasmáticos de warfarina	Cefalosporinas de segunda y tercera generación, clofibrato, heparina
Desplazan la warfarina de su unión a proteínas	Ácido nalidixico, fenitoína (fase inicial)
Mecanismo no establecido	Esteroides nabólicos, ciprofloxacino, fenofibrato, gemfibrozil, glucagón, levofloxacino, lovastatina, norfloxacino, ofloxacina, quinina, salicilatos, rosuvastatina, tamoxifen, testosterona, tetraciclina, vitamina A y E (megadosis)

Fuente: MOH Clinical Pharmacy practice Guidelines. Anticoagulation-Warfarin 2006. Ministry of Health, Singapore (GPC)

**Cuadro IV. Interacciones farmacológicas de la warfarina con suplementos/hierbas**

Alimentos que pueden interferir con el efecto de la Warfarina	
Incrementan el metabolismo o reducen absorción	Avocado
Mecanismo desconocido	Ginseng
Alteran la función plaquetaria	Capsaicina, aceite de pescado, Ginko biloba, regaliz, ajo, aceite de clavo, aceite de onagra
Contienen derivados cumarínicos	Anis, apio, manzanilla, trébol rojo
Disminuye la producción de factores de coagulación	Chinchona
Mecanismo desconocido	Jugo de arándano, extracto de papaína, melatonina
Otros	Aguacate, Lentejas, Espinacas, Brócoli, Lechuga, Espárragos, Pepino, Garbanzo, Frijoles, Vísceras de los animales
Factores endógenos	
Incrementan INR	Disminuyen INR
Cáncer	Edema
Enfermedad de la colágena	Resistencia hereditaria a cumarínicos
Insuficiencia cardíaca congestiva	Hiperlipidemia
Diarrea	Hipotiroidismo
Fiebre	
Enfermedades hepáticas, infecciosas ictericia	
Hipertiroidismo	
Mal estado nutricional	
Esteatorrea	
Deficiencia de vitamina k	

Fuente: MOH Clinical Pharmacy practice Guidelines. Anticoagulation-Warfarin 2006. Ministry of Health, Singapore (GPC)

**Cuadro V. Factores de riesgo de hemorragia durante el tratamiento con warfarina**

Relacionados con el paciente	
Edad	> 65 años
Cardiacos	Infarto del miocardio reciente, fibrilación auricular, hipertensión arterial grave
Gastrointestinal	Úlcera péptica activa, historia de hemorragia gastrointestinal, insuficiencia hepática
Hematológico/oncológico	Anemia, trombocitopenia, disfunción plaquetaria, defecto de la coagulación, neoplasia
Neurológico	Historia de enfermedad vascular cerebral, demencia, déficit cognitivo o alteración psicológica
Fármacos	Antiinflamatorios no esteroideos, uso de "remedios naturales"
Otros	Trauma reciente o cirugía, ingesta excesiva de alcohol, inyección intramuscular, sitios potenciales de sangrado (punción lumbar, punción arterial, sitio de toma de biopsia)

Fuente: MOH Clinical Pharmacy practice Guidelines. Anticoagulation-Warfarin 2006. Ministry of Health, Singapore (GPC)

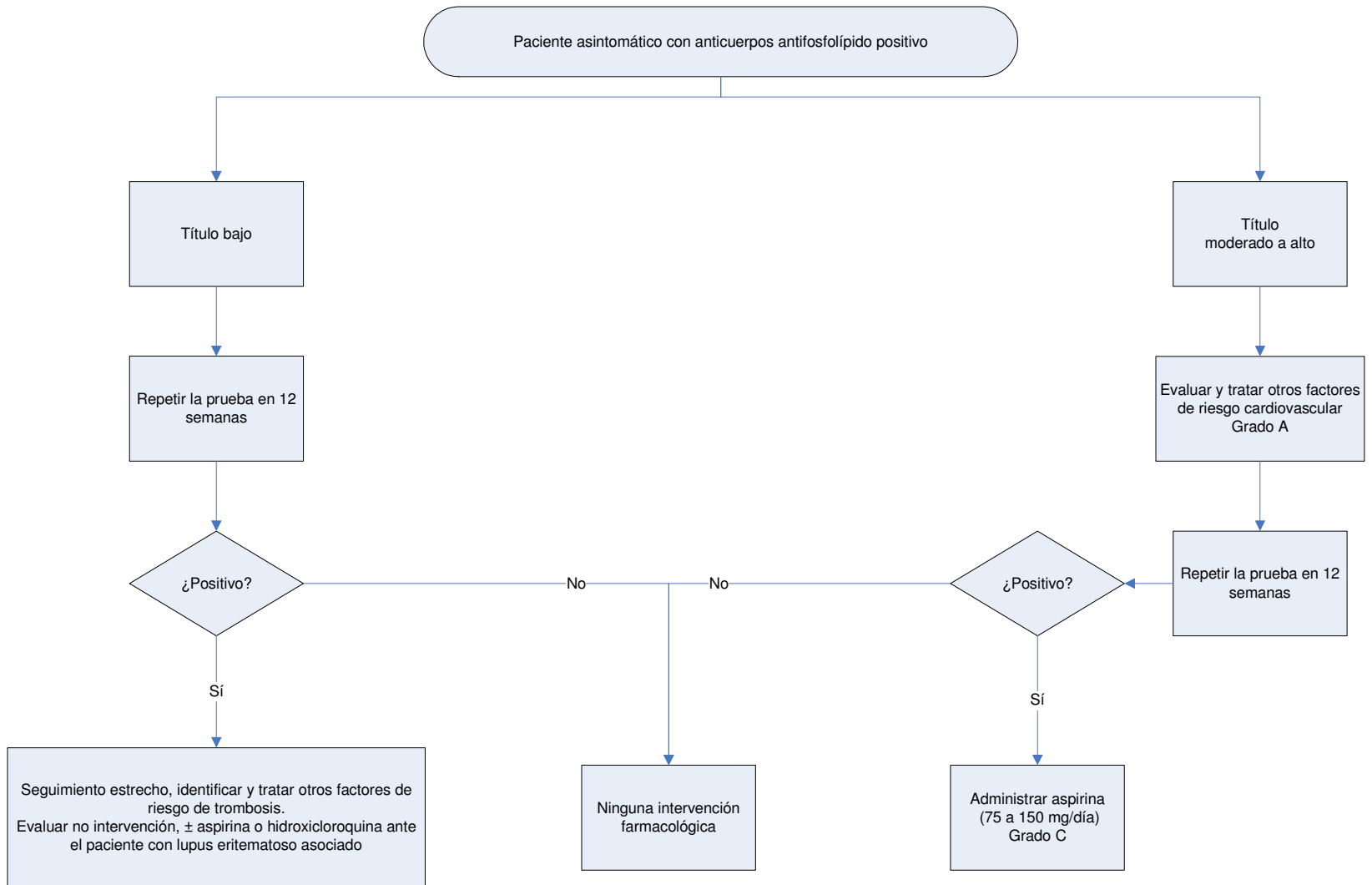
Cuadro VI. Estrategias para corrección de sobreanticoagulación con warfarina

<b>Gravedad de la hemorragia</b>	<b>INR</b>	<b>Warfarina/Plasma fresco congelado</b>	<b>Vitamina K (no esperar una corrección por al menos 16 a 24 horas)</b>
Hemorragia no significativa	< 5.0	Disminuir u omitir dosis	No aplica
	5.0 a 8.9	Omitir 1 o 2 dosis y disminuir dosis Si e riesgo de sangrado es alto, omitir una dosis y dar vitamina K	1 a 2.5 mg vía oral Si se requiere una corrección rápida, debido a cirugía urgente, se puede administrar una dosis > 5 mg. via oral Sí el INR persiste elevado, se puede dar una dosis adicional de 1 a 2 mg vía oral
	> 9.0	Administrar vitamina K y disminuir la dosis	2.5 a 5 mg via oral
Hemorragia grave con cualquier elevación de INR	No aplica	Administrar vitamina K, asociado a plasma fresco congelado (15 cc/Kg), complejo protrombinico activado o factor VIIa recombinante	10 mg IV en infusión lenta, se puede repetir cada 12 horas
Hemorragia que amenaza la vida	No aplica	Administrar vitamina K, asociado a plasma fresco congelado (15 cc/Kg), complejo protrombinico activado o factor VIIa recombinante	10 mg IV en infusión lenta, se puede repetir en caso necesario dependiendo del INR

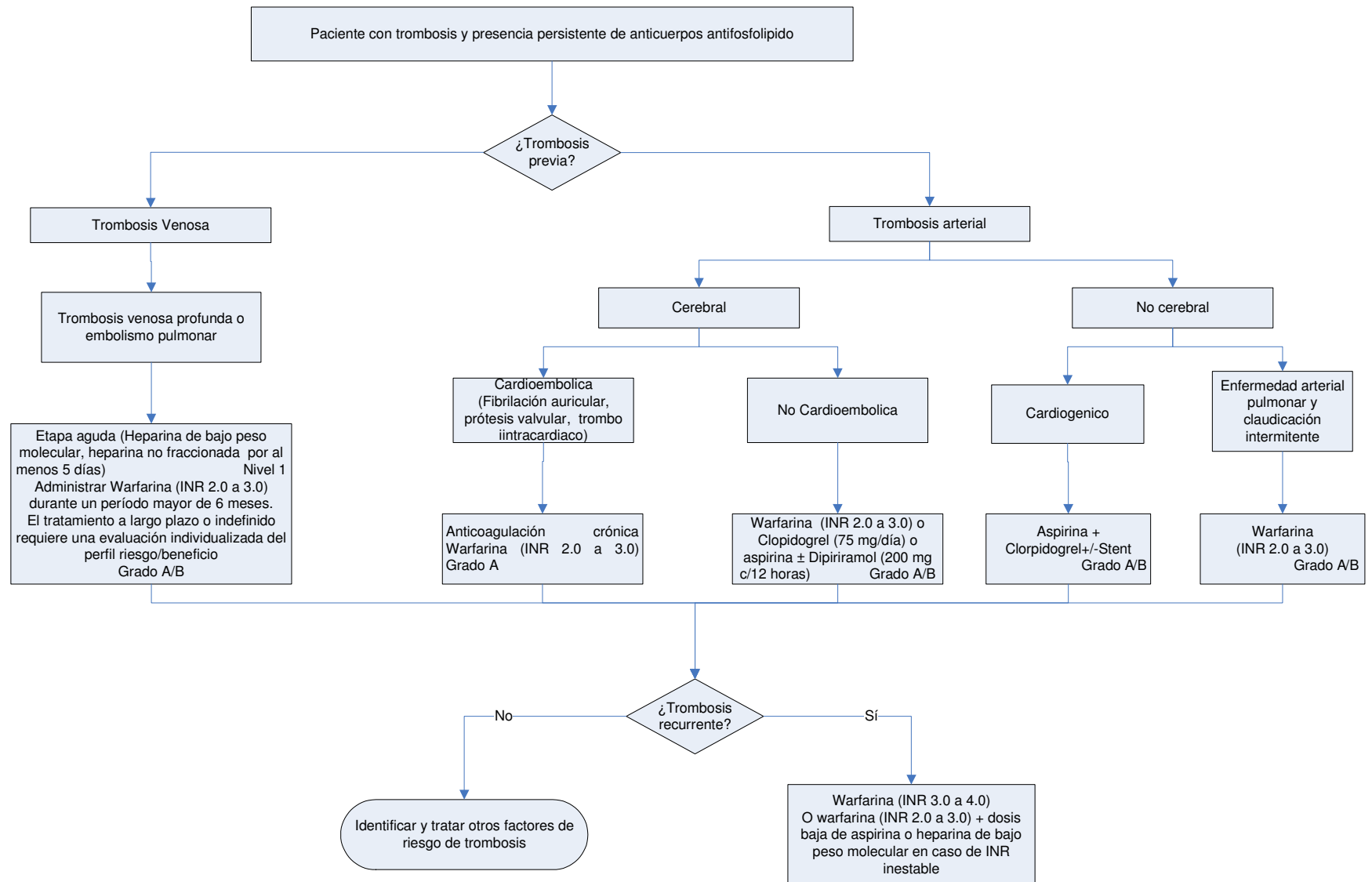
Fuente: Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition/April,2009.

# ALGORITMOS

Algoritmo 1. Manejo del paciente asintomático con presencia de anticuerpos antifosfolípido



## Algoritmo 2. Manejo de las complicaciones trombóticas en el paciente con SAAF





### Algoritmo 3. Manejo de las complicaciones tromboticas y obstétricas en SAAF

