

## Controversias en el uso y control del tratamiento anticoagulante oral (TAO)

F Martínez Brotons\*

\*Jefe de Sección de Hemostasia.  
Servicio de Hematología. CSU de Bellvitge. Barcelona.

La aplicación clínica del TAO comenzó hace 59 años y durante este tiempo se ha producido una considerable evolución en la selección de sus indicaciones, en la expresión normalizada de los resultados de su control analítico y en el establecimiento de niveles terapéuticos mínimos de eficacia suficiente para su aplicación clínica con un mínimo riesgo. Sin embargo, son varias las dudas en su utilización práctica que no poseen todavía una respuesta definitiva. A continuación comentaremos algunos de estos puntos conflictivos.

Las cuestiones en debate que incluiré en este texto son: ¿qué fármaco utilizar?, ¿con qué intensidad deben anticoagularse las prótesis valvulares cardíacas mecánicas?, ¿precisan éstas de la asociación con aspirina?, ¿qué riesgo implica asociar aspirina al TAO?, y por último, ¿qué hacer en caso de cirugía u otros procedimientos cruentos?

### ¿QUÉ FARMACO UTILIZAR?

En el mundo anglosajón, incluyendo Gran Bretaña, EE. UU. de América, Canadá y Australia, entre otros países, el anticoagulante oral más ampliamente utilizado es la warfarina. En Europa existe una mayor variedad de productos y algunos de ellos coexisten en un mismo país. En España el anticoagulante de uso casi exclusivo es la acenocumarina. Dedicaremos este primer apartado a comparar la warfarina, el fármaco sobre el que se ha desarrollado casi toda la literatura disponible sobre anticoagulación oral, y la acenocumarina, el producto que domina el mercado español, tratando de señalar diferencias y posibles ventajas de cada uno de ellos que justifique su selección.

Entre warfarina y acenocumarina existen múltiples diferencias, comenzando por la vida media en sangre, de 36 a 42 horas<sup>1</sup> para la primera y de 8 a 10 horas<sup>2</sup> para la segunda. Por otra parte, en los microsomas de la célula hepática, el metabolismo oxidativo de los enantiómeros R y S de la acenocumarina es mucho más efectivo que el de los correspondientes a la warfarina, lo que condiciona un aclaramiento de la primera más rápido que el de la segunda.

Estas diferencias en la vida media y en el aclaramiento metabólico de ambos fármacos explicaría algunas de sus características diferenciales, como el tiempo que tarda en normalizarse el tiempo de protrombina tras la supresión del fármaco, más corto en el caso de la acenocumarina, pero también ha hecho suponer que la warfarina daría lugar a una anticoagulación más estable, postulándose que los anticoagulantes orales de vida corta darían lugar a amplias oscilaciones en el nivel de factor VII y, a consecuencia de ello, la intensidad de la anticoagulación sería menos uniforme<sup>3</sup>.

Son escasos los trabajos comparativos entre anticoagulantes orales y especialmente entre estos dos debido a la tendencia a la utilización exclusiva de

uno de ellos. Comentaremos dos estudios italianos sobre el tema, posibles dada la coexistencia de ambos fármacos en Italia, y uno español.

El primero fue publicado por Pattacini et al en 1994<sup>4</sup> y es un estudio retrospectivo que compara los resultados de 142 pacientes tratados con acenocumarina, con los obtenidos sobre igual número de nuevos pacientes tratados con warfarina. Los autores hallaron con esta última una mayor estabilidad en el control valorada globalmente, que se refleja en un mayor porcentaje de controles dentro del margen terapéutico con warfarina (72%) que con acenocumarina (67%), alcanzando significación estadística la diferencia ( $p < 0,001$ ). También la calidad individual del tratamiento, valorada por el número de pacientes que presentaban un 75% o más de controles dentro del margen terapéutico, fue significativamente superior en los tratados con warfarina (50,7% frente a 34,5%;  $p < 0,05$ ). Por último, el porcentaje de visitas en que fue necesario modificar la dosis también era menor en los tratados con este fármaco (tabla I).

*Tabla I. Estudio comparativo entre warfarina y acenocumarina*

	Warfarina	Acenocumarina	p
Pacientes	142	142	
Tiempo medio de control (días)	548	562	0,53
Controles en margen terapéutico	72,21%	67,48%	< 0,001
Ultimo control en margen terapéutico	78,30%	71,30%	< 0,001
Pacientes con 75% o más de los controles en margen terapéutico	50,7%	34,5%	0,008
Número de controles	3.390	3.681	< 0,001
Controles con variación de la dosis	58,00%	64,18%	< 0,001

Pattacini et al, 1994<sup>4</sup>.

El beneficio en cuanto a la mayor estabilidad era especialmente claro en los grupos de pacientes que recibían anticoagulación a largo plazo, mientras que en los anticoagulados durante sólo unos meses, a consecuencia de tromboembolismo venoso, era muy discreto. Los autores concluían que sus resultados venían a confirmar previos estudios comparando anticoagulantes de vida larga con los de vida corta, que inducirían mayores fluctuaciones en el nivel de F.VII, y recomendaban el uso de warfarina, especialmente en tratamientos a largo plazo.

En el segundo trabajo, publicado por el grupo de la Universidad Cagliari<sup>5</sup>, se incluyeron 103 pacientes que fueron tratados inicialmente con acenocumarina durante sólo 6 meses, la cual fue posteriormente sustituida por warfarina durante otro período de tiempo igual. Los autores no hallaron una diferencia significativa en el porcentaje de controles dentro del margen terapéutico (62% con warfarina frente a 59% con acenocumarina), ni tampoco cuando se valoraba solamente en último control de cada paciente, o el número de controles con sobredosificación (2,8% con warfarina y 4,4% con acenocumarina). En un subgrupo de pacientes se compararon las fluctuaciones diarias del nivel de F.VII, sin que existieran tampoco diferencias significativas entre ambos fármacos.

Un trabajo español publicado en 1996<sup>6</sup>, también comparativo entre warfarina y acenocumarina, incluía 2 grupos de pacientes de menor tamaño (53 en cada grupo)

seguidos durante un año y hallaba que el número de controles dentro de margen terapéutico era mayor en los tratados con warfarina ( $p < 0,001$ ), precisando éstos menor número de controles al año ( $p = 0,04$ ). Aunque ambos grupos sufrieron solamente 2 accidentes hemorrágicos graves cada uno en el período de observación, los autores refieren mayor incidencia de accidentes hemorrágicos menores (básicamente a partir de las gingivorragias) en los que recibieron warfarina.

De los trabajos comentados no se puede concluir de forma definitiva que la warfarina dé lugar una mayor estabilidad terapéutica, aunque en conjunto parece existir una tendencia a ello.

Aunque los resultados de ambos fármacos fuesen en la práctica similares para el conjunto de la población anticoagulada, cabe preguntarse si, teniendo en cuenta la variabilidad individual en cuanto a la vida media y al aclaramiento de estos dos productos, no podría existir un grupo marginal de pacientes en los que la acenocumarina no fuera capaz de cubrir con su efecto anticoagulante las 24 horas del día. Éste es un aspecto de nuestra experiencia que creemos necesario resaltar, ya que existe un número no despreciable de pacientes que parecen presentar una resistencia parcial a la anticoagulación oral cuando son tratados con acenocumarina, de manera que no alcanzan el límite inferior de su margen terapéutico en los sucesivos controles aunque se incremente la dosis de forma importante en cada uno de ellos, pero que cuando se sustituye su tratamiento por warfarina alcanzan rápidamente dicho valor terapéutico, manteniéndose luego estables con el fármaco de vida más prolongada.

#### ¿CUAL ES EL TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO IDEAL PARA LAS PROTESIS VALVULARES CARDIACAS MECANICAS?

Desde que se inició la utilización de las prótesis valvulares mecánicas se sabe que su elevada incidencia de embolias sistémicas hace imprescindible la anticoagulación a largo plazo. A pesar de ella persiste una incidencia promedio de embolias del 2% anual.

El riesgo individual de complicaciones embólicas en los portadores de prótesis depende, en primer lugar, de la posición de éstas, siendo más embolígena la mitral que la aórtica, luego del tiempo transcurrido desde su implantación, con una mayor incidencia en los 3 primeros meses (período de endotelización del anillo), también del modelo de prótesis y sus características hemodinámicas, y, por último, de la asociación de factores de riesgo, especialmente la fibrilación auricular, la disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección  $< 30\%$ ), dilatación de la aurícula izquierda a partir de 55 mm, o la tromboembolia previa.

Para prevenir la complicación embólica en las prótesis valvulares mecánicas, la Sociedad Británica de Hematología recomendaba en 1990 anticoagulación oral con un nivel terapéutico correspondiente a valores de INR entre 3,0 y 4,5 y un año más tarde la Federación Holandesa de Centros de Trombosis aceptaba un margen aun más intenso: INR entre 3,6 y 4,8.

Sin embargo, a partir de 1992 las sucesivas Conferencias de Consenso del *American College of Chest Physicians* (ACCP) han recomendado, en general, un nivel de INR entre 2,5 y 3,5 para las modernas prótesis valvulares, que también preconizaban Kearon y Hirsh en 1996<sup>7</sup>.

En la **tabla II** se recogen las recomendaciones en este campo del último Consenso del ACCP en 1998. En resumen, se recomienda un nivel de INR entre 2,0 y 3,0

para las prótesis aórticas de doble hemidisco, sin factores de riesgo asociados y después de los 3 primeros meses de su implantación. Durante los 3 primeros meses se recomienda INR entre 2,5 y 3,5 que se mantendrá a largo plazo si se asocian factores de riesgo. Este mismo tipo de válvulas en posición mitral o las clásicas de disco en cualquier posición requerirían un nivel 2,5-3,5 o, alternativamente, INR 2,0-3,0 asociando aspirina a dosis de 80 a 100 mg/día. Para modelos antiguos (de bola) o más modernos, pero con factores de riesgo asociados, incluida la embolia a pesar de correcta anticoagulación, se recomienda el nivel de INR 2,5-3,5 con aspirina (80-100 mg/d) asociada.

*Tabla II Terapéutica antitrombótica en portadores de prótesis valvulares mecánicas*

Indicaciones	INR	Aspirina
Prótesis de doble hemidisco en posición aórtica, sin factores de riesgo (fibrilación auricular, dilatación aurícula izquierda o fracción de eyección reducida)	2,0-3,0	--
Prótesis de doble hemidisco en posición aórtica con factores de riesgo, o prótesis de doble hemidisco en posición mitral o prótesis de disco en cualquier posición	2,5-3,5 ó 2,0-3,0	80-100 mg/d
Prótesis mecánicas con factores de riesgo asociados o modelos antiguos (de bola en jaula)	2,5-3,5	80-100 mg/d
Prótesis mecánicas con embolismo sistémico a pesar de correcta anticoagulación	2,5-3,5	80-100 mg/d

Conferencia de Consenso del American College of Chest Physicians (ACCP), 1998<sup>8</sup>.

El nivel 3,0-4,5 que se había reservado para los modelos de válvulas más antiguos ha dejado de ser aconsejado incluso para éstos, en lo que coinciden también las Guías de Actuación Clínica de la Sociedad Española de Cardiología de 1999<sup>9</sup>.

Para entender los cambios que se han producido en este campo hay que tener en cuenta, por una parte, los progresos en el diseño de las propias prótesis, lográndose cada vez modelos menos trombogénicos, pero, sobre todo, la evolución de la mentalidad de los clínicos a partir de los estudios que han demostrado, prácticamente en todas las indicaciones, que niveles de anticoagulación más moderados que los clásicamente aplicados son igualmente eficaces y dan lugar a menor número de complicaciones hemorrágicas, llevándonos a la idea de que el nivel terapéutico ideal es el mínimo que es capaz de prevenir satisfactoriamente la tromboembolia.

Un trabajo importante en este camino fue publicado en 1995 por el grupo de Leiden<sup>10</sup> y en él los autores, de forma retrospectiva, valoraban la incidencia con que los episodios de tromboembolia o de hemorragia mayor se habían presentado en cada nivel de intensidad de anticoagulación (INR), dividido por el número de años-paciente durante los cuales la INR estuvo a este nivel en la población total. Hallaron que la intensidad óptima de anticoagulación (zona de mínima incidencia conjunta de tromboembolia y de hemorragia) se extendía entre valores de INR de 2,5 y 4,9. Los autores acababan recomendando un nivel 3,0-4,0, pero el dato destacable ya estaba dado: a partir de INR 2,5 empieza la zona óptima.

Otro hito destacable es la publicación del estudio AREVA por Acar et al en 1996<sup>11</sup>. En él se comparaba la intensidad de anticoagulación clásica (INR: 3,0-4,5-192 pacientes) con un nivel muy moderado (INR: 2,0-3,0-188 pacientes) en portadores de sustitución valvular única, en su mayor parte en posición aórtica, y con gran predominio del modelo St Jude, sin fibrilación auricular y con aurícula izquierda no mayor de 50 mm. Los accidentes tromboembólicos ocurrieron en 9 casos con el nivel de INR 3,0-4,5 y en 10 casos con INR 2,0-3,0 ( $p = 0,78$ ), mientras que los hemorrágicos fueron más frecuentes con el nivel clásico (56 casos) que con el moderado (34 casos), siendo la diferencia significativa ( $p = 0,011$ ). Los autores concluían que, en pacientes seleccionados la anticoagulación moderada es igualmente eficaz y menos peligrosa. Estos datos han servido de base para la recomendación del nivel 2,0-3,0 en prótesis aórticas de doble hemidisco, sin factores de riesgo asociados y después de los 3 primeros meses de su implantación.

Anteriormente, al exponer las recomendaciones del último Consenso del ACCP en 1998<sup>8</sup> sobre tratamiento antitrombótico en portadores de prótesis valvulares, hemos hecho referencia a la posibilidad de asociar aspirina a los cumarínicos en determinadas situaciones. En vistas a la aplicación práctica de esta asociación cabe responder a 3 preguntas fundamentales: ¿en qué grado reduce la incidencia de tromboembolia?, ¿aumenta las complicaciones hemorrágicas generales?, ¿da lugar a mayor número de hemorragias digestivas altas?

Antes de comentar algunos trabajos relacionados con el tema podemos adelantar que la eficacia de la asociación está demostrada y que el riesgo hemorrágico general, especialmente el de sangrado no grave, sufre un incremento moderado, aceptable en relación al beneficio. En cuanto al sangrado digestivo, la incidencia es dependiente de la dosis, no estando aumentada cuando no se superan los 100 mg/día de aspirina.

En 1993, Turpie et al<sup>12</sup> publicaban un estudio en el que se incluían 370 pacientes con prótesis valvulares mecánicas o bien biológicas con arritmia o previo embolismo. El nivel de anticoagulación era clásico (INR: 3,0-4,5) y los pacientes fueron aleatorizados para recibir 100 mg/día de aspirina o placebo, con un seguimiento medio de 2,5 años. El embolismo sistémico fue del 1,6 % anual en el grupo aspirina y del 4,6% anual en el de placebo ( $p = 0,039$ ), mientras que el sangrado total afectó al 35% de los tratados y sólo al 22% en el grupo placebo ( $p = 0,02$ ), no alcanzando significación el moderado incremento en las hemorragias graves. Globalmente, el beneficio de la asociación se demostraba porque el conjunto de embolismo mayor, hemorragia intracraneal no mortal o muerte por hemorragia o por cualquier causa vascular era menos frecuente en el grupo aspirina (3,9% anual) que el grupo placebo (9,9% anual;  $p = 0,005$ ).

De hecho la asociación de aspirina a los cumarínicos en portadores de prótesis valvulares ya había demostrado su eficacia en 3 previos estudios, pero utilizando dosis más altas (entre 500 y 1.000 mg/d) y con notable incidencia hemorrágica. En un metaanálisis publicado por Cappelleri et al en 1995<sup>13</sup>, en el que se incluyen los 3 estudios anteriores y el de Turpie, se llega a la conclusión de que por cada embolia cerebral prevenida con la asociación de aspirina existe una hemorragia gastrointestinal más en la población tratada (probablemente a causa de la inclusión de los tres estudios con dosis altas aspirina) aunque, a pesar de ello, el beneficio seguiría estando a favor de la asociación.

Altman et al demostraron en 1996<sup>14</sup> que aplicando un nivel de anticoagulación moderado (INR 2,0-3,0), en portadores de prótesis valvulares, los resultados en cuanto a prevención del tromboembolismo eran similares tanto si se asociaba aspirina a dosis alta (650 mg/d) o a dosis baja (100 mg/d), pero la incidencia de

hemorragia era del 13,4 % anual con la primera y de sólo 7,9% anual con la dosis baja ( $p = 0,035$ ).

Otro trabajo publicado en 1997<sup>15</sup> comparaba un nivel de INR 3,0-4,5 sin asociación de aspirina con nivel moderado (2,5-3,5) asociado a aspirina a dosis baja (100 mg/d), también en portadores de prótesis valvulares. La incidencia de tromboembolismo fue similar en ambos grupos (1,32% anual con aspirina versus 1,48% anual con anticoagulación intensa sin aspirina), pero la incidencia de hemorragia mayor fue superior en el grupo sin aspirina (1,13% anual con aspirina y de 2,33% anual con anticoagulación intensa sin aspirina) y el sangrado gastrointestinal afectó al 6 % de pacientes en el grupo aspirina y al 15% en el grupo sin ella.

De estos dos trabajos se puede concluir que con dosis bajas de aspirina (no superiores a 100 mg/d) y nivel de anticoagulación moderado la protección antitrombótica es satisfactoria y la incidencia hemorrágica es incluso menor que la inducida por los niveles altos clásicos sin asociación de aspirina.

Con respecto a este tema merece la pena recordar la revisión de la literatura sobre la asociación de aspirina y warfarina de Loewen et al en 1998<sup>16</sup> en la que recomienda que la máxima dosis de aspirina aceptable para esta combinación es de 100 mg/día.

En cualquier caso, la asociación de aspirina a la anticoagulación en portadores de prótesis valvulares no goza de una amplia aplicación, a juzgar por los resultados de la encuesta realizada por Ray y Turpie en EE. UU. y Canadá<sup>17</sup>, en la que sólo un 21% de los equipos la utilizaba rutinariamente, considerando la mayor parte de los restantes que no la consideraban útil o que incrementaría el riesgo de hemorragia y que sería aplicable, en todo caso, en determinados pacientes.

#### ¿QUÉ HACER EN CASO DE CIRUGIA U OTROS PROCEDIMIENTOS CRUENTOS?

Desde el inicio de la implantación de las prótesis valvulares cardíacas se sabe que la supresión prolongada de la anticoagulación se asocia con un elevado riesgo de tromboembolismo, pero no era tan claro si breves interrupciones con motivo de intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos cruentos representarían realmente un riesgo importante de accidentes embólicos. Carecemos de estudios comparativos sobre el tema y su desarrollo plantearía, probablemente, problemas éticos, por lo que todas las recomendaciones tienen un carácter empírico.

Ya en 1978 Tinker y Tarhan<sup>18</sup>, en la Clínica Mayo, reportaban que en 180 intervenciones no cardíacas en 159 portadores de prótesis valvulares, naturalmente de modelos antiguos, especialmente Starr-Edwards, se había suprimido la anticoagulación en el 85% de casos entre 1 y más de 4 días antes del acto quirúrgico y se había reiniciado entre 1 y más de 4 días después de éste, sin administración de heparina. En el resto no se suprimió la anticoagulación. A pesar de ello no se produjo ningún accidente embólico per ni postoperatorio (el más precoz ocurrió 2 años después de la intervención), pero un 13% de los casos tuvieron complicaciones hemorrágicas por no suprimir o reducir insuficientemente la anticoagulación.

Doce años más tarde Eckman et al, del New England Medical Center<sup>19</sup>, analizaban la relación coste/beneficio de la administración de heparina perioperatoria en portadores de prótesis valvulares cardíacas, valorando el riesgo de complicaciones hemorrágicas secundarias a su administración y la prolongación del ingreso hospitalario necesaria para realizar la reintroducción controlada del cumarínico, y

llegaba a la conclusión de que, excepto en los pacientes con los modelos de válvulas más trombogénicos, el riesgo era mínimo y no justificaba las pautas de heparinización perioperatoria.

Si la situación no es clara en el caso de las prótesis valvulares cardíacas mecánicas, menos lo es para otras indicaciones. En 1997, Kearon y Hirsh<sup>18</sup> revisaron el tema y dieron una serie de recomendaciones, detalladas en la **tabla III**, que son el documento más tenido en cuenta sobre el tema en los últimos años y que es, como podemos apreciar, bastante restrictivo en cuanto a la utilización de heparina, en nuestra opinión excesivamente en lo que respecta a las prótesis valvulares cardíacas, sobre todo si se les asocian otros factores de riesgo. Otro punto a destacar es que, al menos en el tromboembolismo venoso, la heparina endovenosa podría ser sustituida en la actualidad por heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas, administrando la última dosis al menos 24 horas antes de la intervención.

*Tabla III Anticoagulación en cirugía electiva*

Indicación	Pauta recomendada
<i>Tromboembolia venosa (TEV)</i>	
En el primer mes tras TEV	Si no es posible, administrar heparina e.v. a dosis terapéuticas que se suspenderá 6 h antes de la intervención y no se reiniciará hasta, al menos, 12 horas después de ella. Mantener hasta alcanzar INR de 2,0.
En los meses 2.º y 3.º tras TEV	La heparina e.v. a dosis terapéuticas no se considera necesaria en el preoperatorio pero si en el postoperatorio hasta alcanzar INR de 2,0.
Después de los 3 meses del TEV	En el postoperatorio HBPM a dosis profilácticas altas hasta alcanzar INR de 2,0 (Alternativamente heparina e.v. a dosis terapéuticas en el postoperatorio)
<i>Tromboembolia arterial (TEA)</i>	
En el primer mes tras TEA	Evitar cirugía. Si no es posible, administrar heparina e.v. a dosis terapéuticas en el preoperatorio y en el postoperatorio si el riesgo hemorrágico lo permite.
Prótesis valvulares cardíacas y otras cardiopatías potencialmente embolígenas	Heparina o HBPM a dosis profilácticas en pacientes hospitalizados. El ingreso con objeto de administrar heparina subcutánea ni su administración ambulatoria parecen justificados.
Kearon C, Hirsh J, 1997 <sup>18</sup> .	

La Guía para el Manejo de Pacientes con Enfermedad Valvular Cardíaca de American College of Cardiologist y la American Heart Association publicada en 1998<sup>19</sup> coincide básicamente con las recomendaciones de Kearon y Hirsh, considerando relativamente bajo el riesgo de suprimir la anticoagulación durante unos pocos días. Sólo los pacientes con factores de riesgo elevados deberían ser tratados con heparina hasta que el valor de INR alcance nivel terapéutico, considerando que el adelanto del ingreso o el retraso en el alta para su

administración no estarían justificados excepto en pacientes con accidentes tromboembólicos en el último año, complicaciones trombóticas en anteriores supresiones de la anticoagulación, modelos de prótesis valvulares especialmente embolígenos o en aquellos pacientes que reúnan 3 o más de estos factores de riesgo: fibrilación auricular, previo tromboembolismo, trombofilia, prótesis valvular mecánica o disfunción del ventrículo izquierdo (FE < 30%), aunque reconoce que en las prótesis en posición mitral la asociación de un solo factor de riesgo sería suficiente para justificar la utilización de heparina.

En nuestro país existe una mayor tradición (justificada o no) de administrar heparina al suprimir los cumarínicos. Nosotros utilizamos una clasificación de los pacientes en función del riesgo trombótico, matizando la pauta en función del riesgo hemorrágico del procedimiento (cirugía mayor o menor). Aquellos de alto riesgo (tromboembolismo venoso de menos de 3 meses de antigüedad, prótesis valvulares mecánicas, o fibrilación auricular, valvular o no, u otra cardiopatía que hayan sufrido previo embolismo), serán candidatos a la administración de heparina a dosis terapéuticas, excepto en el preoperatorio inmediato y postoperatorio precoz, en que se utilizarán dosis profilácticas. Los de bajo riesgo trombótico (tromboembolismo venoso de más de 3 meses de evolución y cardiopatías sin sustitución protésica valvular ni previo embolismo) en caso de cirugía menor ambulatoria pueden ser intervenidos tras la simple supresión de la acenocumarina durante los 3 días previos (o los 5 días en caso de la warfarina) reanudando la administración del cumarínico el mismo día del procedimiento. En cirugía mayor con encamamiento se utilizaría la heparina a dosis profilácticas como prevención del tromboembolismo venoso y cuando se prevea una más prolongada supresión del TAO.

Dos tipos de procedimientos merecen discusión aparte. Uno de ellos es la cirugía de cataratas, con alrededor de 10 publicaciones<sup>20</sup> que avalan la posibilidad de realizar la intervención sin suprimir el TAO, siempre que se utilice anestesia tópica y no retroorbitaria.

El otro es la práctica de exodoncias, que no requiere de la supresión del TAO<sup>21</sup>, siempre que se compruebe previamente a la intervención que el valor de INR no supera el nivel terapéutico (de acuerdo con nuestra experiencia evitamos que sea mayor de 3,0). Tras la exodoncia se irrigará la zona cruenta con el contenido de una ampolla de 500 mg de ácido tranexámico, recomendándose que, a continuación, se apliquen puntos de sutura sobre la misma. Seguidamente, el paciente realizará una compresión activa de dicha zona mediante una gasa empapada con el contenido de una segunda ampolla de ácido tranexámico durante unos 20 minutos. Durante un mínimo de 2 días el paciente realizará, cada 6 horas, enjuagues con el ácido tranexámico, no debiendo comer o beber, durante 1 hora, tras ellos.

Este texto no pretende dar respuestas definitivas a los temas abordados y sólo hemos pretendido analizarlos a la luz de la bibliografía más reciente y fiable, con especial atención a las recomendaciones basadas en consensos de prestigio reconocido. El buen hacer (que suele ser sinónimo de sentido común) y la experiencia clínica de cada uno deberán llenar las lagunas que persisten.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. NEJM 1991;324:1865-75.

2. Hemker HC, Frank HLL. The mechanism of action of oral anticoagulants and its consequences on the practice of oral anticoagulation. *Haemostasis* 1985;15:263-70.
3. Thijssen HHW, Hamulyak K, Willigers H. 4-hydroxycoumarin oral anticoagulants: pharmacokinetics-response relationship. *Thromb Haemost* 1988;60:35-8.
4. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost* 1994;71:188-91.
5. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost* 1998;80:899-902.
6. Amián A, Rodríguez JN, Muñiz R, Diéguez JC, Moreno MV, Quesada JA, et al. Estudio comparativo de la estabilidad del tratamiento anticoagulante oral (warfarina versus acenocoumarol). *Sangre (Barc)* 1996;41:9-11.
7. Kearon C, Hirsh J. Changing indications for warfarin therapy. En: Poller L, Ludlam CA, eds. *Recent advances in blood coagulation 7*. Edimburgo: Churchill Livingstone 1997;141-59.
8. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, Horstkotte D, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1998;114:602S-10S.
9. Heras M, Fernández-Ortiz A, Gómez-Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez-Gómez F, et al. Guías de Actuación Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:801-20.
10. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
11. Acar J, Iung B, Boissel JP, Samama MM, Michel PL, Teppe JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996;94:2107-12.
12. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-9.
13. Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, Deykin D, Lau J. Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart-valve replacement: a metaanalysis. *Am Heart J* 1995;130:547-52.
14. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, Scazziotta A, Turpie AG. Comparison of high-dose with low-dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulant. *Circulation* 1996;94: 2113-6.

15. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:910-6.
16. Loewen P, Sunderji R, Gin K. The efficacy and safety of combination warfarin and ASA therapy: a systematic review of the literature and update of guidelines. *Can J Cardiol* 1998;14: 717-26.
17. Ray JG, Turpie AG. Survey of cardiac surgeons' perceptions of the addition of ASA to warfarin for patients with mechanical heart valves. *Can J Cardiol* 1997;13:1162-5.
18. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1506-11.
19. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998;98:1949-84.
20. Koopmans SA, Van Rij G. Cataract surgery and anticoagulants. *Doc Ophthalmol* 1996;92:11-6.
21. Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvii S, Blombäck M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989;320:840-3.

---

## **Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria: tratamiento**

L J García Frade, M<sup>a</sup> J Peñarrubia, A Cantalapiedra, M Yañez, J I Tortosa  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

---

### INTRODUCCION

En 1735, Paul Gottlieb Werlhof describió el curso de una paciente joven con la súbita aparición de petequias, equimosis y hemorragias en membranas mucosas, con una recuperación espontánea y completa. Pasaron 100 años hasta la descripción por Hayem de la trombocitopenia como causa de enfermedad. La falta de curación era común hasta reconocerse en 1916 con el trabajo de Kaznelson el beneficio de la esplenectomía. A finales de los 1940 se empezó a disponer de los glucocorticoides, lo que hizo posible tratar a la mayoría de estos pacientes. Sin embargo, existía aún un grupo de niños y adultos que no respondían al tratamiento y planteaban serios problemas terapéuticos. Por fin fueron Harrington y Shulman los que establecieron en los 1950-1960 que la PTI es un trastorno autoinmune en el cual las plaquetas sensibilizadas son destruidas en el sistema reticuloendotelial y de forma notoria en el bazo<sup>1</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA Y GENERALIDADES. CONCEPTO DE REFRACTARIEDAD

La PTI presenta una incidencia anual de 58 a 66 nuevos casos por millón de habitantes. Existe relación entre recuento de plaquetas y la sintomatología. Mientras una cifra superior a 30.000  $\mu\text{l}$  es asintomática, entre 10-30.000  $\mu\text{l}$  aparecen equimosis espontáneas, menorragias, y hemorragias prolongadas tras traumatismos, con una cifra inferior a 10.000  $\mu\text{l}$  se pueden presentar hemorragias graves en mucosas y hemorragias intracraneales.

Los pacientes que pueden mantener una cifra de plaquetas «segura» ( $> 30 * 10^9/\text{L}$ ) generalmente no precisan tratamiento. El resto debe ser tratado con glucocorticoides y en los que éstos son inefectivos, con esplenectomía. Los que no responden (20-30%) y requieren tratamiento debido a recuento de plaquetas «inseguro» (inferior a 20.000  $\mu\text{l}$ ) o hemorragia clínica se definen como refractarios. Este grupo responde mal a subsecuentes tratamientos, tiene una morbilidad significativa por su enfermedad o su tratamiento y una mortalidad de causa hemorrágica con el tiempo del 4% (tabla I). Las hemorragias graves son más frecuentes en mayores de 60 años<sup>2</sup>.

*Tabla I Evolucion PTI (< 20 \* 10<sup>9</sup> L)*

	Niños	Adultos
Edad	2-4	15-40
Sexo (M/V)	1:1	2,6:1
Recuperación espontánea	83%	2%
Cronicidad	24%	43%
Respuesta a esplenectomía	71%	66%
Recuperación completa final	89%	64%
Hemorragia cerebral	< 1%	3%
Muerte hemorrágica	< 1%	4%
Mortalidad de enfermedad refractaria	2%	5%

Pueden existir remisiones espontáneas, aunque son infrecuentes, en torno al 9 %<sup>3</sup> y los éxitos de muchos tratamientos no difieren de la frecuencia de estas remisiones; sin embargo, el curso de la enfermedad con tratamiento o sin él está mal definido.

## FISIOPATOLOGIA

La destrucción plaquetaria en la PTI se debe a la producción de autoanticuerpos contra los complejos glucoproteicos IIb/IIIa, Ib/IX o ambos. Una vez cubiertas con anticuerpos, las plaquetas circulantes sufren un secuestro vía interacción con receptores Fc de los macrófagos. Permanece por resolver cuál es la naturaleza del estímulo del sistema inmune que desencadena la producción de anticuerpos reactivos con las plaquetas autólogas; tampoco se conoce mucho sobre los mecanismos de inmunidad celular que deben involucrarse en la producción de estas respuestas inmunes. La interacción aumentada entre linfocitos T helper y las células presentadoras de antígenos parece importante en redirigir la producción de anticuerpos contra elementos autólogos.

Es evidente que los acontecimientos que llevan a la trombocitopenia son diversos; hay constancia de que un número de plaquetas circulantes en la PTI se vuelven

activadas. Parece que hasta un 40% de pacientes presentan una producción disminuida junto con una mayor destrucción periférica de plaquetas. Los estudios serológicos, medida de cinética plaquetaria y la determinación de los sitios de destrucción no han sido de ayuda para valorar el tratamiento o el pronóstico. La determinación de glucocalicina y trombopoyetina que informen de la producción y destrucción plaquetaria podría permitir un tratamiento individualizado<sup>4</sup>.

#### CRITERIOS DIAGNOSTICOS. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de PTI es un diagnóstico diferencial de exclusión y se deben descartar otros tipos de trombocitopenia (tabla II)<sup>5</sup>. Se basa en la anamnesis, exploración física, hemograma y examen de la extensión de sangre periférica, los cuales deben excluir otras causas de trombocitopenia. Generalmente, no están indicadas otras pruebas diagnósticas, asumiendo que la historia, exploración y hemograma son compatibles con el diagnóstico de PTI y no incluyan hallazgos atípicos o sugieran otras etiologías.

*Tabla II*

---

¿Se trata de una PTI refractaria?
Aglutininas EDTA-dependientes o frías.
Fármacos: heparina, quinidina, quinina, sulfonamidas
Infección por el VIH
Hiperesplenismo debido a hepatopatía crónica
Síndrome mielodisplásico
Trombocitopenia congénita
Von Willebrand tipo IIB
PTT y SUH
CID crónica
Asociada a enfermedades autoinmunes (LES), síndromes linfoproliferativos (LLC, LNH)

---

Es recomendable no asumir el diagnóstico hasta que otras causas de trombocitopenia se hayan descartado. Así, un examen cuidadoso del frotis permite discriminar trombocitopenias espúreas. La presencia de plaquetas gigantes o pequeñas junto con la historia familiar y otras manifestaciones como inmunodeficiencia, nefropatía o sordera debe hacer pensar en trombocitopenias hereditarias como los síndromes de Bernard-Soulier, Wiskott-Aldrich o Alport.

La herencia autosómica dominante asociada a manifestaciones hemorrágicas excesivas para la intensidad de la trombocitopenia sugerirá una enfermedad de von Willebrand tipo IIB.

En mayores de 60 años la mielodisplasia debe ser excluida mediante examen de médula ósea. Los pacientes con factores de riesgo para infección por el VIH deben ser analizados. Otras pruebas adicionales son generalmente innecesarias tanto para el diagnóstico como para evaluar pacientes refractarios.

#### TRATAMIENTO. NIVELES TERAPÉUTICOS DE RIESGO. TOXICIDAD

El tratamiento debe individualizarse para cada paciente, pues las cifras plaquetarias seguras son diferentes en personas sedentarias que en aquellas con actividades de riesgo; además, otras enfermedades concomitantes como cardiopatías u osteopatías pueden exacerbarse con algunos tratamientos. Las mujeres en edad

fértil no deben tratarse con alquilantes. El riesgo de la enfermedad debe confrontarse con el riesgo del tratamiento y la probabilidad de éxito<sup>6</sup>.

La evidencia actual consiste principalmente en estudios de nivel V, las descripciones que sostienen el uso de los tratamientos son de series de pocos casos, pacientes seleccionados con diferentes seguimientos de la enfermedad cuya evolución no puede ser valorada en ausencia de un grupo control y cuyos resultados fueron sólo analizados por recuento de plaquetas. Existe una falta de conocimientos sobre la historia natural de la PTI no tratada y el efecto del tratamiento sobre resultados clínicos de hemorragia mayor y mortalidad<sup>7</sup>. Estos datos de la historia natural son importantes para evaluar la eficacia del tratamiento en la PTI refractaria<sup>8</sup>.

En caso de abstención es necesario explicar el curso clínico al paciente, restricciones en actividad física, cuidar los procedimientos quirúrgicos (extracciones dentales), y evitar aquellos medicamentos (aspirina) que puedan provocar hemorragias. En pacientes con factores de riesgo mayores (HTA, úlcera, estilo de vida) no tratar puede ser inadecuado o, al menos, peligroso.

Se detectan bazos accesorios en el 10% de pacientes refractarios a esplenectomía o que recaen tras ella. La remisión completa de la trombocitopenia tras su extirpación es impredecible, pero se ha descrito con bazos accesorios menores de 2 cm.

Un alto porcentaje de pacientes jóvenes experimentan remisión completa tras esplenectomía, la incidencia de remisiones completas es más baja en personas de mayor edad, aunque incluso éstos pueden ser mantenidos con dosis bajas de glucocorticoides tras la cirugía. Aproximadamente un 20-30% son refractarios a glucocorticoides y esplenectomía.

Como terapias de segunda línea disponemos de las inmunoglobulinas, la inmunoglobulina anti-Rho, los alcaloides de la vinca, el danazol y la dapsona, que parecen actuar inhibiendo la fagocitosis de las plaquetas por los macrófagos. Otros tratamientos son ciclofosfamida, azatioprina y ciclosporina, con actividad inmunodepresora<sup>9</sup>.

En 1996, el subcomité de la ASH (10) decidió no tratar a aquellos pacientes con más de 30.000  $\mu$ l plaquetas/L en quienes ha fracasado la esplenectomía y que no presentan hemorragia, y recomendó tratar a pacientes con < 30.000  $\mu$ l y sangrado activo. Las opciones de tratamiento preferidas se señalan en la [tabla III](#) y los resultados en [tabla IV](#).

### *Tabla III*

---

#### Guía práctica de la ASH en PTI refractaria <sup>10</sup>

< 10.000  $\mu$ l + síntomas:

- \* Preferencia alta: IgG, esplenectomía accesoria, glucocorticoides a altas dosis, danazol, azatioprina.
- \* Preferencia intermedia: glucocorticoides a bajas dosis, alcaloides de la vinca, ciclofosfamida, quimioterapia combinada, columnas de proteína A.

15-25.000  $\mu$ l + síntomas:

- \* Preferencia alta: IgG, esplenectomía accesoria, glucocorticoides a altas dosis, azatioprina.
- \* Preferencia intermedia: glucocorticoides a bajas dosis, danazol,

alcaloides de la vinca, ciclofosfamida, quimioterapia combinada, columnas de proteína A.

< 10.000 µl y asintomático:

- \* Preferencia alta: IgG, esplenectomía accesoria, danazol, azatioprina.
- \* Preferencia intermedia: glucocorticoides a bajas dosis, glucocorticoides a altas dosis, alcaloides de la vinca, ciclofosfamida, quimioterapia combinada, columnas de proteína A.

15-25.000 µl y asintomático:

- \* preferencia intermedia: glucocorticoides a altas dosis, esplenectomía accesoria.

*Tabla IV  
Respuesta al tratamiento de pacientes con PTI refractaria (revisión bibliográfica)*

	Artículos	N.º pacientes	RC	RP	NR
Azatioprina	6	97	19	44	34
Ciclofosfamida	5	69	19	20	30
Alcaloides vinca	13	138	38	49	51
Danazol	19	91	4	32	55
Inmunoglobulinas	10	34	1	24	9
Anti-Rh(D)	5	17	1	6	10
Plasmaféresis	4	11	0	2	9
Colchicina	1	12	0	3	9
Dapsona	1	15	0	6	9
Vitamina C	7	19	0	2	17
Poliquimioterapia	1	6	3	3	0
Pulsos ciclofosfamida	1	20	13	4	3
Dexametasona	5	55	14	15	26
Ciclosporina	1	9	1	4	4
Interferón	3	39	5	19	15
Inmunoabsorción	1	8	0	2	6
Taspe	1	6	0	2	4
Rituximab	1	10	5	2	3
2-CDA	1	7	0	1	6

Según los efectos secundarios del tratamiento, se establece los siguientes niveles de riesgo (tabla V)<sup>6</sup>:

*Tabla V  
Niveles de agentes terapéuticos según experiencia y gravedad de efectos secundarios*

I: Glucocorticoides, alcaloides de la vinca, danazol, colchicina,

dapsona

II: Ciclofosfamida, azatioprina, columnas de proteína A

III: Ciclofosfamida a altas dosis, quimioterapia combinada

IV: Interferon, gammaglobulinas periódicas, ciclosporina, anti-Rho, anticuerpos monoclonales anti-receptor CD40, trombopoyetina

---

### **Primer nivel**

Riesgo moderado de medicamentos, recomendados en la secuencia señalada, los pacientes responden ocasionalmente, y mejor aún a la combinación de estos agentes.

-- Glucocorticoides, prednisona 1 mg/kg y día, p.o. Si el paciente responde se debe disminuir lentamente y mantener una dosis que resulte en recuentos plaquetarios de seguridad con dosis aceptables para su uso a largo plazo (5-10 mg/día); es improbable que se puedan retirar completamente los glucocorticoides.

-- Alcaloides de la vinca. Actúan por inhibición de la función de los macrófagos siguiendo la fagocitosis de complejos droga-plaqueta (los alcaloides se unen a los microtúbulos de las plaquetas) y/o estímulo de megacariocitopoyesis. Vincristina (1-2 mg/semana, i.v.) durante 4-6 semanas, sólo en ocasiones los pacientes logran una respuesta completa. Si no ocurre suspender el tratamiento antes de que aparezca la neuropatía periférica. Con vincristina y vinblastina se logran respuestas a los 5-10 días en el 70% de los pacientes.

-- Danazol, derivado sintético de testosterona, 200 mg, vía oral cada 6 horas durante por lo menos 6 meses. Si ocurre respuesta completa continuar a dosis plenas un año y luego bajar lentamente el siguiente año, 200 mg/día cada 4 meses. Inicialmente debe darse con dosis plenas de prednisona, retirando el glucocorticoide tan pronto como sea posible. Se recomienda vigilar mensualmente la función hepática.

-- Colchicina, 0,6 mg/8 horas, p.o. Si ocurre respuesta, bajar hasta la dosis más baja que resulta en un nivel de plaquetas seguro. La retirada del tratamiento llevará a la recidiva. La diarrea puede requerir reducción en dosis y administración de loperamida.

-- Dapsona, 75 mg /día, p.o. Ocurren respuestas en dos meses. Vigilar el posible déficit de G-6PD puesto que valores bajos se asocian con hemólisis intensa. La retirada del tratamiento llevará a la recaída. Buena tolerancia a largo plazo y económica, de valor en ancianos, su protección contra *Pneumocystis carinii* es un argumento para los pacientes VIH + .

### **Segundo nivel**

En pacientes en los que fracasa primera línea tienen contajes de plaquetas muy bajos ( $10-15 \times 10^9/L$ ) o hemorragias mucosas.

-- Plasmaféresis, aislada o con inmunoglobulinas. Tiene un papel limitado<sup>11</sup>.

-- Ciclofosfamida, las respuestas son más rápidas que con azatioprina, por lo que se recomienda usar antes. Dosis de 150 mg/día, p.o., ajustada para mantener una ligera neutropenia. La respuesta ocurre en 8 semanas. Si el recuento de plaquetas se normaliza, continuar el tratamiento 3 meses y luego suspender. Si recae sopesar los riesgos a largo plazo de una neoplasia secundaria contra los beneficios del tratamiento.

-- Azatioprina, dosis 150 mg/día, p.o., ajustada para producir ligera neutropenia. Las respuestas son lentas (3-6 meses) y el tratamiento debe continuarse al menos 6 meses (muchos médicos finalizan antes de permitir este intervalo). Si ocurre respuesta, continuar el tratamiento 18 meses y luego parar. La decisión de continuar más allá de los 18 meses se determina sopesando riesgos/beneficios. Muchos de los que recaen responden si se reanuda el tratamiento<sup>12</sup>.

### **Tercer nivel**

En pacientes refractarios a los 2 primeros, que tienen síntomas que ponen en peligro la vida o plaquetas extremadamente bajas ( $ESO > 10 \times 10^9/L$ ).

-- Ciclofosfamida a dosis altas. Primera elección, fácil de administrar y de menor coste. Dosis de 1 a 1,5 g/m<sup>2</sup> cada 3-4 semanas, i.v. Finalizar el tratamiento si no hay respuesta tras 2 ciclos. En los que responden dar al menos 3 ciclos<sup>13</sup>.

-- Poliquimioterapia. Ningun dato sostiene el uso de una combinación sobre otra. Se han usado con éxito combinaciones tipo linfoma como CHOP; si no responden tras 2 ciclos parar. Si se obtiene respuesta, dar 6 ciclos a intervalos de 4 semanas<sup>14</sup>.

### **Cuarto nivel**

Experiencia limitada, respuestas bajas y su coste o frecuencia de administración pesan contra su uso, muchos de ellos requieren glucocorticoides.

-- Interferón, 3.000.000 U, vía subcutánea, 3 veces por semana, 4 semanas. Un trabajo sugiere que tratamientos mas prolongados pueden ser beneficiosos<sup>15</sup>.

-- Gammaglobulinas periódicas, algunos pacientes, en los cuales todas las otras formas de tratamiento son inefectivas, continúan respondiendo a inmunoglobulinas intravenosas (0,5-1 g/kg), para controlar hemorragias mucosas. Las respuestas son casi siempre transitorias, como mucho semanas. Es costoso, pero a veces la única opción efectiva.

-- Vinblastina, 5-10 mg, vía intravenosa, cada 1-4 semanas, puede ocasionalmente ser utilizada de forma eficaz en intervalos largos.

-- Ciclosporina, dosis de 1,25-2,5 mg/kg vía oral cada 12 horas. La creatinina sérica y los niveles de ciclosporina deben medirse periódicamente y ajustar la dosis. Pocos trabajos, útil en enfermedades hematológicas autoinmunes que amenazan la supervivencia.

-- Ácido ascórbico, respuestas combinadas del 15% con 2 g/día durante 3 meses, tiene un interés marginal.

### **NUEVAS FORMAS TERAPÉUTICAS**

-- Anti-D (Rho). Los pacientes deben ser Rh + y no haber sido esplenectomizados. Inicialmente empleado en niños con PTI crónica y para los infectados por el VIH + , se está planteando su utilización en adultos como estrategia para retrasar o incluso eliminar la esplenectomía<sup>16</sup>. Una dosis de 50-75 µg/kg resulta en un aumento sustancial de plaquetas en 24 horas en más del 70% de pacientes.

-- Dexametasona a altas dosis. Descripción original de éxito en 10 de 10 pacientes<sup>17</sup>; otros centros han sido incapaces de repetir los resultados.

-- Trombopoyetina. A pesar que en la PTI los niveles de trombopoyetina son próximos a lo normal, la producción de plaquetas puede estar disminuida, especialmente en pacientes refractarios. Incluso si es ineficaz aislada puede ser útil como coadyuvante.

-- Anti-CD40 ligando. La interacción de CD40 (en linfocitos B) y su ligando (linfocitos T) es importante para la estimulación por las células T de las B para producir anticuerpos. Se ha comenzado a utilizar en estudios fase I en pacientes; los hallazgos incluyen ausencia de toxicidad y respuesta en un porcentaje de pacientes con PTI muy refractarios, incluyendo 2 con hemorragias intracraneales previas.

-- Columnas de proteína A estafilocócica. La inmunoabsorción con proteína A es de uso controvertido, algunos opinan que los efectos secundarios superan los beneficios, se recomienda un máximo de 6 tratamientos 3 veces por semana durante 2 semanas. Toxicidad alta, reacciones alérgicas agudas, vasculitis y trombosis. Se requiere experiencia técnica y el coste es alto. Lo más notable es que los pacientes que respondían parecían curados en un alto número de casos.

-- Las pautas en desarrollo utilizan más los modificadores de respuesta biológica que los quimioterápicos. Éstos incluyen el TMO. Hay datos limitados utilizando el trasplante autólogo; en el estudio del NIH se han producido respuestas limitadas sin seguimiento superior a 1-2 años en 2/9 pacientes. Existen datos iniciales con rituximab (anti-CD20) y se está realizando un estudio prospectivo. La interleucina 11 tuvo poco éxito cuando se utilizó en forma aislada en 7 pacientes. Sin embargo, puede tener un lugar en tratamientos combinados. Otros agentes como micofenolato, FK506, y CBP1011 se han comenzado a estudiar con ensayos clínicos como agentes aislados.

## SITUACIONES ESPECIALES

En caso de hemorragia grave o necesidad de cirugía se puede lograr un aumento rápido de plaquetas con metilprednisolona 1 g/día i.v. 3 días y/o inmunoglobulinas 0,5-1 g/kg, seguidas por transfusión de plaquetas. Pacientes en los cuales este régimen fue ineficaz respondieron a inmunoglobulinas 1 g/kg y plaquetas 1 U/h en infusión continua durante 24 horas. La transfusión de plaquetas tiene poco beneficio en PTI, los autoantígenos plaquetarios son antígenos públicos, presentes en todas las plaquetas normales. Si se confirma hemorragia intracraneal se recomienda inmunoglobulinas y transfusión de plaquetas para mantener cifra superior a  $50 \times 10^9/L$ .

Como medida inespecífica se puede utilizar el ácido aminocaproico a dosis de 0,1 g/kg en 30-60 minutos, seguido por 6 g cada 6 horas. Una vez controlada la hemorragia la dosis se baja a 1-3 g/6 horas<sup>6</sup>.

Durante el embarazo, el objetivo en la madre es mantener una cifra superior a  $30 \times 10^9$  plaquetas/L y de  $50-100 \times 10^9/L$  durante el parto, sobre todo si se aplica

anestesia epidural. Se recomiendan inmunoglobulinas o glucocorticoides, estando los inmunodepresores contraindicados. En el feto no está demostrado que la cesárea se asocie con menor morbimortalidad que el parto vaginal. Tras el parto las plaquetas del niño declinan en la primera semana y deben monitorizarse. Para la trombopenia intensa o hemorragia mucosa son de elección las inmunoglobulinas, si existe hemorragia grave se pueden añadir plaquetas CMV negativas e irradiadas<sup>6</sup>.

---

## RESUMEN

Actualmente nada funciona muy bien en pacientes refractarios. Ningún tratamiento tiene un éxito a largo plazo superior al 20-30% y se pueden observar efectos secundarios significativos. En el futuro se espera que los pacientes puedan ser estratificados al diagnóstico y asignados a diferentes combinaciones terapéuticas para aumentar la eficacia y minimizar la toxicidad.

La primera aproximación es usar la combinación de varios agentes antes aplicados de forma aislada. La combinación más utilizada es ciclofosfamida, vincristina y glucocorticoides. Otra opción es vincristina 2-4 ciclos, inmunoglobulinas y metilprednisolona de forma repetida para de forma rápida aumentar la cifra de plaquetas mientras que se comienza con medicación oral (azatioprina y danazol) para estabilizar el recuento en un número de meses y lograr un efecto a largo plazo.

Hasta entonces las normas a considerar en el tratamiento de la PTI son: 1) La esplenectomía es el único procedimiento curativo probado. 2) Una dosis muy alta de glucocorticoides durante demasiado tiempo no es aceptable por su toxicidad, es preciso evaluar la aparición de cataratas y de osteoporosis. 3) Valorar cuál es la toxicidad que el paciente es capaz de tolerar y a qué coste. 4) En el paciente refractario tras esplenectomía con menos de 20.000  $\mu$ l plaquetas/L y hemorragia hay que considerar un tratamiento combinado, con agentes de acción inmediata y medicación oral de larga duración para estabilizar el proceso crónico<sup>4</sup>.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Spaet TH. Platelets: the blood dust. En: Wintrobe MM, ed. Blood, pure and eloquent. 1980; 549-67.
2. George JN, El-Harake MA. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. Hematology. 1995; 1315-55.
3. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1995;98:436-42.
4. Rosse W, Bussel J, Ortel T. Challenges in managing autoimmune disease. Educational Program American Society of Hematology, thirty ninth anual meeting, San Diego, 1997; 92-102.
5. Pintavorn P. Is it refractory idiopathic thrombocytopenic purpura? Lancet 1997; 349:1770-1.

6. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307-14.
7. Schattner E, Bussel J. Mortality in immune thrombocytopenic purpura: report of seven cases and consideration of prognostic indicators. *Am J Hematol* 1994;46:120-6.
8. Lichtin A. The ITP practice guideline: what, why and for whom. *Blood* 1996;88:1-2.
9. Aster R.H., George J.N., McMillan R., Ganguly P. Workshop on autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: pathogenesis and new approaches to therapy. *Am J Haematol* 1998;58:231-4.
10. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
11. Blanchette V, Feedman J, Garvey B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Semin Haematol* 1998; 35:42-6.
12. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223-8.
13. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995; 85: 351-8.
14. Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, Ondreyco S, Piro L, Pomeroy T et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1993;328:1226-9.
15. Dubbeld P, Hillen HF, Schouten HC. Interferon treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol* 1994;52:233-5.
16. Bussel JB. Splenectomy sparing strategies for the treatment and long term maintenance of chronic idiopathic (immune) thrombocytic purpura. *Semin Haematol* 2000;37(Supl 1):1-5.
17. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1560-4.

---

## **Hemorragia y trombosis en los síndromes mieloproliferativos crónicos**

J Batlle, M S Noya Pereira, A Vale López, M F López Fernández

Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña.  
Departamento de Medicina.  
Universidad de Santiago. Santiago de Compostela.

---

## INTRODUCCION

Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) constituyen un espectro heterogéneo de enfermedades debidas a un defecto adquirido que afecta a una única célula germinal hematopoyética pluripotencial. Este defecto le concede a la progenie de la misma una clara ventaja proliferativa sobre las restantes. Dentro de estas enfermedades la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la metaplasia mieloide agnogénica-mielofibrosis (MMA-MF) forman un grupo más homogéneo caracterizado por una evolución clínica crónica. La leucemia mieloide crónica (LMC) presenta características específicas debido a la presencia del cromosoma Philadelphia y el reordenamiento genético BCR/ABL, asociándose a un pronóstico desfavorable en relación con una transformación a leucemia aguda fatal a los 3-4 años de media<sup>1-5</sup>.

Estos síndromes, de forma especial la PV y la TE, se caracterizan por una alta incidencia de complicaciones tromboembólicas y, en menor grado, hemorrágicas. Incluso en algunos casos pueden aparecer paradójicamente fenómenos trombóticos y hemorrágicos de forma secuencial<sup>6-10</sup>. En algunos casos estas complicaciones constituyen el primer hecho que permite descubrir la existencia de un SMPC. La patogenia de esta predisposición trombohemorrágica sigue siendo oscura a pesar del importante esfuerzo científico dedicado tanto a la identificación de las anomalías hemostáticas existentes en estos pacientes, como a la relación entre ellas y las manifestaciones clínicas<sup>3-5</sup>. Son varias las razones de este escaso éxito: 1. La existencia de artefactos in vitro, que dificultan la interpretación de la mayor parte de los resultados de laboratorio. 2. Muchos estudios han sido realizados de forma retrospectiva, y se basan en poblaciones de pacientes de pequeña magnitud. 3. La dirección de muchos estudios va dirigida más hacia la causa que al factor de riesgo trombohemorrágico. 4. Diferencia en los criterios diagnósticos empleados en los diferentes estudios. 5. La bien conocida heterogeneidad clínica y biológica existente en los SMP, incluso dentro de un tipo concreto. Es posible que la actividad proliferativa o extensión de la enfermedad no guarde relación con el factor de riesgo trombohemorrágico. Así pueden acontecer en sujetos con situación hematológica aparentemente normal o en estadios muy iniciales de la enfermedad.

## COMPLICACIONES TROMBOTICAS Y HEMORRAGICAS

Las complicaciones trombóticas pueden ser tanto arteriales como venosas, siendo las venosas menos frecuentes en la TE<sup>5</sup>. Las trombosis de grandes vasos no presentan rasgos clínicos o patológicos peculiares<sup>3,4,7</sup>. Los eventos más frecuentes son accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. La trombosis portal o hepática representa un 10% de estas complicaciones. Las que afectan a la microcirculación, tales como la eritromelalgia, acroparestesias o los síntomas neurológicos o visuales, son más características. La eritromelalgia se debe a la oclusión recurrente de los vasos dérmicos por trombos plaquetares<sup>5,8,11</sup>.

La incidencia de trombosis de grandes vasos llega a ser de un 3,4% por año. En la PV estas complicaciones aterotrombóticas se encuentran presentes en un 20% de los pacientes en el momento del diagnóstico y en un 30% adicional acontecen a lo largo del transcurso de la enfermedad a pesar del tratamiento<sup>5</sup>. En algún estudio sobre TE se observó que hasta un 50% de los pacientes presentaron al menos un episodio trombótico, a lo largo de un seguimiento de 9 años. La incidencia de complicación trombótica en la TE llega a ser de 2,6/100 pacientes/año<sup>6</sup>. Además, la

mortalidad observada en los pacientes menores de 55 años fue significativamente más elevada de la previsible. El riesgo relativo de muerte fue de 4 veces mayor que la de una población normal con la misma edad. Se ha señalado que la TE debe considerarse como una enfermedad importante, que disminuye significativamente tanto la calidad de vida (entendida como vida sin trombosis) como la esperanza de vida en pacientes jóvenes<sup>3,4,12</sup>.

Las manifestaciones hemorrágicas son de localización preferentemente en mucosas, leves o moderadas, y del tipo facilidad para equimosis, epistaxis, gingivorragias, mientras que las hemorragias graves, en su mayor parte digestivas, son más bien raras<sup>3,7,8</sup>. La mortalidad por hemorragias en pacientes con PV es menor del 3%. La alta morbimortalidad hemorrágica, descrita con cierta frecuencia en la TE, muy probablemente guarda cierta relación con el descontrol de la trombocitosis.

## FACTORES DE RIESGO TROMBOHEMORRAGICO

Edad, historia trombotica previa y tratamiento son posibles factores<sup>3</sup>. Se ha sugerido que la edad constituye un claro factor de riesgo; sin embargo, su verdadero valor no ha sido precisado con claridad debido a la tendencia a tratar más agresivamente a los pacientes mayores, tanto con terapia antitrombótica como antiproliferativa<sup>3,5,6,12,13</sup>. Esta última a su vez suele tener un claro efecto antitrombótico. Es rara la presentación de una complicación trombotica grave en pacientes con TE, que tras el diagnóstico permanecen asintomáticos durante meses o incluso años<sup>3</sup>. La mayor incidencia de trombosis en jóvenes acontece en el momento del diagnóstico, y los eventos tromboticos venosos representan un tercio de las trombosis totales. En algunos estudios la edad en el momento del diagnóstico, tabaquismo, sexo, hipercolesterolemia, pico de recuento plaquetar, hipertensión y diabetes, no constituyeron factores pronósticos de riesgo cardiovascular<sup>12,14</sup>. Sin embargo, en otros realizados en la TE los factores de riesgo cardiovascular parecen ser un estímulo concurrente para la trombosis arterial<sup>6</sup>.

Las principales variables clínicas relacionadas con un aumento del riesgo hemorrágico son el recuento plaquetar y el tratamiento antiplaquetar<sup>3,15</sup>. La administración de aspirina a dosis de 900 mg/día se asocia a una alta incidencia de hemorragia digestiva, lo cual no es sorprendente dada la toxicidad gastrointestinal dosis dependiente. La dosis de 40 mg, por ejemplo, no incrementa el riesgo hemorrágico<sup>15</sup>.

## Factores relacionados con la enfermedad

### *Hiperviscosidad sanguínea*

Fue en la PV en la que se realizó la primera observación de procesos tromboticos. De hecho es en ella en la que existe una alta morbimortalidad por este tipo complicaciones. En situaciones de hematocrito elevado (> 52%) y recuento plaquetar superior a  $1.500 \times 10^9/L$  el riesgo trombotico aumenta paralelamente con el hematocrito y la viscosidad sanguínea<sup>3</sup>. En relación con las complicaciones hemorrágicas existen varios factores que pueden desempeñar algún papel. Entre otras destacan la distensión vascular por aumento de volumen sanguíneo, trombocitopatías adquiridas, y la propia trombocitosis per se<sup>16</sup>. El descenso del Hc en pacientes con PV disminuye la incidencia de trombosis, de 60-75/pacientes-año sin reducción del mismo, a 2-4 con reducción del Hc<sup>5</sup>.

### *Recuento plaquetar elevado*

El grado de trombocitosis no parece ser un factor consistente de riesgo de trombosis en la PV o en la TE<sup>5</sup>. No obstante, en algunos estudios se ha podido comprobar que en presencia de recuentos plaquetares inferiores a  $1.000 \times 10^9/L$  predominan las complicaciones trombóticas, y por encima se presentan gradualmente las hemorrágicas. Se piensa que el diagnóstico más precoz y el tratamiento de la trombocitosis explican la baja incidencia de las manifestaciones hemorrágicas observada en los últimos estudios. Mediante la citorreducción y la correspondiente disminución del plaquetócrito se pueden evitar en gran medida estas complicaciones<sup>3,4,15,16</sup>.

### *Anomalías plaquetares*

Ninguna de las anomalías plaquetares detectadas en los SMPc se correlaciona con la trombosis o la hemorragia<sup>3,7,18</sup>. Se han detectado defectos tanto por hiper como por hipofunción, incluso pueden coexistir en el mismo paciente, pudiendo variar entre diferentes determinaciones de una misma muestra<sup>19,20</sup>. Se piensa que en alguna medida parte de estos defectos deben producirse artefactualmente in vitro. No obstante, hay evidencia de que por lo general se produce una clara activación plaquetar in vivo en la mayor parte de los pacientes con PV, así como en el subgrupo de TE de mayor riesgo trombótico. Algunos investigadores sugieren que el estudio de la función plaquetar (tanto hiper como hipo) en sangre total, mediante agregación por impedancia y la liberación de ATP de los gránulos densos utilizando el lumiagregómetro, puede ser de utilidad a la hora de identificar los pacientes con mayor riesgo trombohemorrágico<sup>21</sup>.

Las plaquetas muestran en los SMPC una mayor heterogeneidad en la distribución del volumen plaquetar, así como anomalías ultraestructurales<sup>3</sup>. Otras alteraciones incluyen: niveles aumentados de proteínas plaquetares específicas, aumento de la generación de tromboxano<sup>22</sup>, expresión de epítopes dependientes de activación, aumento de la glucoproteína IV (CD36), movilidad electroforética anormal de la trombospondina, deficiencia de lipoxigenasa plaquetar<sup>23</sup>, que pudieran reflejar un estado inapropiado de activación plaquetar<sup>3</sup>. Aunque se han encontrado numerosos tipos de deficiencias de receptores plaquetares, así como algunos defectos en el mecanismo de las vías de señalización intracelular, estos diferentes defectos no se han podido agrupar en forma de algún mecanismo patogénico común. Con la progresión de la enfermedad se suele observar un incremento de estos defectos. A su vez, el tratamiento citorreductor puede asociarse a la mejoría parcial de las disfunciones plaquetares, así como la terapéutica antiagregante se acompaña de una reducción de la activación plaquetar<sup>4</sup>.

### *Papel del factor von Willebrand (FvW)*

Los síndromes mieloproliferativos pueden asociarse a un síndrome de von Willebrand adquirido (SvWAd)<sup>24-26</sup>. En un registro internacional reciente sobre SvWAd se ha podido comprobar que en un 19% (N = 40) de los casos la enfermedad subyacente era un síndrome mieloproliferativo, aunque este estudio incluye procesos crónicos, pero también algunos de tipo agudo (leucemias aguda mieloblástica y mielomonocítica)<sup>24</sup>. Un 38% de estos pacientes había presentado manifestaciones hemorrágicas, siendo la presentación más frecuente la mucocutánea (92%). En la **tabla I** quedan reflejados los principales datos de este grupo de pacientes. Entre los aspectos más llamativos destacan la existencia en el 86% de los casos de una clara desproporción entre el FvW:RCo/FvW:Ag, así como la presencia de anomalías del patrón multimérico. Resalta el hecho de que a pesar de la frecuente existencia de anomalías del FvW sólo un 38% presentan diátesis hemorrágica. Tal vez esto último guarde relación con el importante papel desarrollado por el FvW plaquetar<sup>27</sup>.

*Tabla I*

---

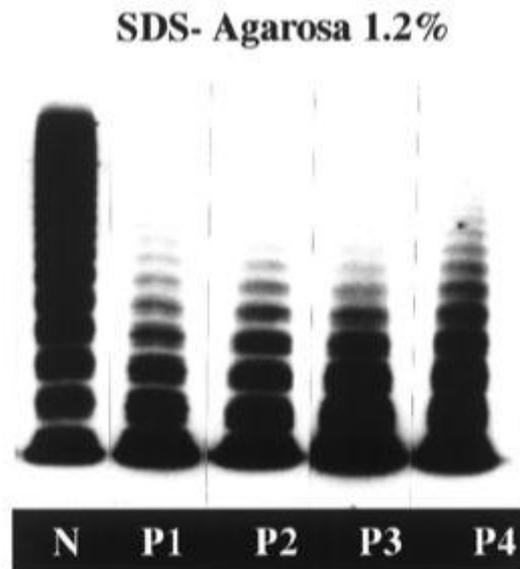
Datos clínicos
Varones: 38%
Hemorragia: 38%
Tipo hemorragia:
* Mucocutánea: 92%
* Otras: 8%
Datos de laboratorio
TH: 11 min. (3-22)
FvW: Ag: 68 (13-86)
FvW: RCo, FvW: CBA: 86%
Anticuerpos anti-FVIII, FvW: 2%
Respuesta al tratamiento
DDAVP: 15%
Citostáticos: 70%
Concentrados FVIII/FvW: 5%

---

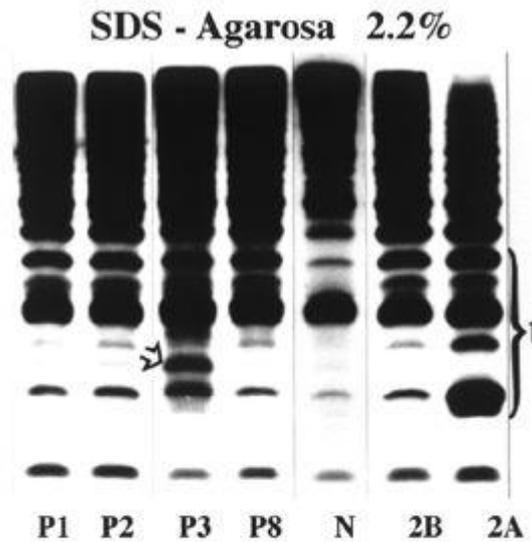
Modificada de Feinstein<sup>23</sup>.

---

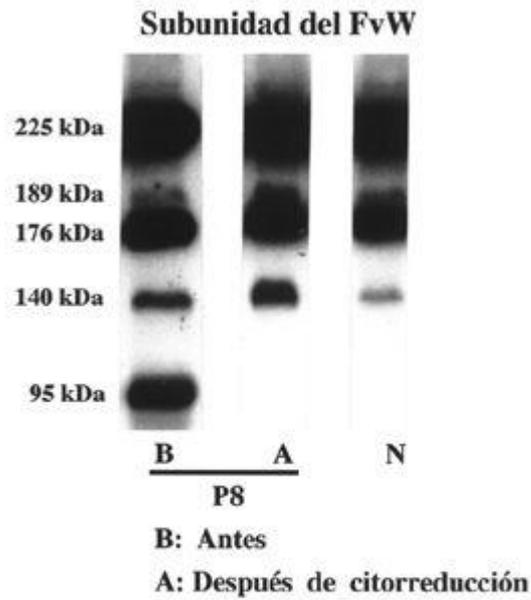
Estudios previos sobre las anomalías del FvW en SMPc apuntaban como mecanismo patogénico más frecuente a la proteólisis del FvW, muy probablemente secundaria a enzimas liberados por las células anormales<sup>25,26,28</sup>. Nuestro grupo realizó un estudio sobre el FvW en 8 pacientes con SMPc26. En seis se observó una ausencia de los multímeros de mayor tamaño, cinco de los cuales con el TH normal y episodios de tipo trombótico (Fig. 1). Un paciente mostraba un TH prolongado y datos de diátesis hemorrágica. Se comprobó un incremento de la fragmentación proteolítica del FvW en 7 pacientes (Fig. 2)<sup>26,29</sup>. Además, en uno de ellos, y antes del tratamiento, se descubrió la existencia de un fragmento anormal de 95 kDa (Fig. 3). Este último fragmento desapareció tras el tratamiento citorreductor. La administración de acetato de desmopresina en 2 pacientes con patrón variante del FvW se acompañó de una aparición de elementos de mayor tamaño, que desaparecieron rápidamente (Fig. 4). Estos datos hacen pensar en la existencia de heterogeneidad en lo que concierne a las anomalías del FvW presente en los SMPc. De otro lado sugiere que esta anomalía guarda relación con una mayor degradación proteolítica del FvW, la cual, por otra parte, puede asociarse tanto a una diátesis hemorrágica como trombótica.



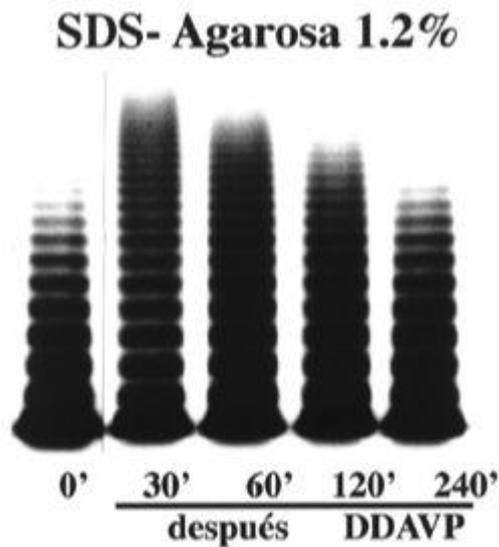
**Fig. 1.** Patrón electroforético del FvW en plasma, recogido en presencia de inhibidores de la proteólisis, en gel de baja resolución (SDS-agarosa 1,2%): sujeto normal (N), y en 4 pacientes (P1-P4) con trombocitemia esencial. Estos pacientes presentan recuentos plaquetares de 1.740, 1.745, 1.200 y 1.100 ( $\times 10^9/L$ ), respectivamente. En los 4 existe una ausencia de los multímeros de mayor tamaño del FvW, con un patrón variante muy evidente. Únicamente el paciente P3 presenta un tiempo de hemorragia prolongado (15 min, Normal:  $< 8$ ).



**Fig. 2.** Patrón electroforético del FvW en plasma recogido en presencia de inhibidores de la proteólisis en gel de alta resolución (SDS-agarosa 2,2%): sujeto normal (N), y pacientes con SMPC tipo trombocitemia esencial (1, 2 y 3), y con LMC (8), sujeto normal (N) y pacientes con tipos 2B y 2A de EvW. El paréntesis señala la extensión del primer multímero. Los 4 pacientes con SMPC muestran un FvW con un aumento de la proporción relativa de la banda satélite más rápida de cada multímero, a excepción del primer multímero, un patrón en alguna medida parecido al del tipo 2B de EvW. Adicionalmente el paciente 3 presenta en el primer multímero una banda satélite anormal (indicada por una flecha).



**Fig. 3.** Patrón electroforético de la subunidad del FvW, inmunopurificado a partir del plasma recogido en presencia de inhibidores de la proteólisis, reducido y sometido a inmuno-«blotting», previa electrofóresis: paciente con LMC antes (8B) y después (8A) del tratamiento con busulfano, y sujeto normal (N). En el paciente se aprecia un fragmento proteolítico anormal de la subunidad del FvW (de 95 kDa), no presente en el sujeto normal.



**Fig. 4.** Patrón electroforético del FvW en plasma recogido en presencia de inhibidores de la proteólisis en gel de baja resolución (SDS-agarosa 1,2%) en paciente (P1) con trombocitemia esencial antes (0') y a los 30', 60', 2 y 4 h de la administración del DDAVP. La ausencia de los multímeros de mayor tamaño del FvW con un patrón variante muy evidente, observada en condiciones basales se corrige muy parcial y temporalmente tras la administración de este producto.

En diversos estudios se demuestra cómo el número total de plaquetas circulantes afecta directamente a la concentración de los multímeros de mayor tamaño del FvW, lo cual puede comprometer la hemostasia en presencia de elevados recuentos plaquetares ( $> 1.000 * 10^9/L$ )<sup>30</sup>. Sin embargo sólo de forma anecdótica se ha registrado una tendencia hemorrágica debida a elevados recuentos plaquetares sin la concurrencia de aspirina<sup>11</sup>.

El tratamiento con antagonistas de la función plaquetar pueden desenmascarar una diátesis hemorrágica latente, motivando incluso serias complicaciones hemorrágicas, particularmente si estos pacientes habían sufrido previamente una complicación trombótica, a menor grado de trombocitosis, al inhibir potencialmente mecanismos compensadores de la hemostasia primaria<sup>31</sup>. El rápido paso de tendencia trombótica en la eritromelalgia a una complicación hemorrágica, por el tratamiento con aspirina, se asocia a una disminución del FvW: RCo y la capacidad de unión del FvW al colágeno (FvW:CBA) y, congruentemente, con una disminución de los multímeros de mayor tamaño del FvW plasmático<sup>11,30</sup>. Es tentador e especular que en los casos de eritromelalgia florida esta disminución puedan ser motivados por una depleción secundaria a la formación del microtrombos plaquetares, mediados por FvW en la microcirculación arterial.

Ya que la disminución de los multímeros de mayor tamaño en plasma puede aparecer también en trombocitosis reactivas, en las que casi nunca o nunca se complican con hemorragia<sup>30</sup>, esta disminución no es un fenómeno restringido a los SMP, pero pudiera considerarse probablemente como un mecanismo fisiológico de defensa frente a elevados recuentos plaquetares y su potencial trombogénico<sup>11,31</sup>. Recíprocamente, la corrección del defecto del FvW, particularmente de los multímeros de mayor tamaño, se ha asociado en algunas ocasiones a la aparición de complicación trombótica. Existe la posibilidad que la actuación del FvW en la patogenia de la trombosis sea más de tipo circunstancial que como un agente responsable primariamente.

Mediante estudios inmunohistoquímicos se ha demostrado que en la eritromelalgia los trombos se tiñen fuertemente para el FvW, y escasamente para fibrina, lo que indica un trombo rico en plaquetas<sup>11</sup>, algo similar a lo que acontece en la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)<sup>32,33</sup>. Curiosamente en la PTT, en cuyo mecanismo patogenético también está implicado el FvW, los pacientes pueden presentar síntomas similares a los de la eritromelalgia, que también mejoran espectacularmente con aspirina. No obstante, una diferencia importante entre la PTT y los SMP es la presencia de multímeros de mayor tamaño que los presentes en sujeto normal (en condiciones basales), sólo demostrada en el primero y no en los segundos<sup>32,33</sup>. Esta diferencia no existiría en las fases agudas de la PTT en las que se aprecia una disminución de los multímeros de mayor peso molecular.

#### *Otros factores*

No cabe duda que la naturaleza de la trombosis, y también la de la hemorragia, es poligénica y multifactorial. Así, también hay que esperar y tener en consideración a la hora de afrontar un SMPC la influencia de factores concomitantes y no sólo los relacionados con la propia enfermedad. La presencia de factores como síndrome

antifosfolípido o de otros como la coexistencia de resistencia a la proteína C activada/factor V Leiden<sup>34</sup>, alelo 20210A de la protrombina, deficiencias de proteína, C, S, entre otros, sin duda deben propiciar las complicaciones tromboticas. De la misma manera es muy probable que la presencia del alelo asociado con baja expresión del receptor alfa-2 plaquetar (receptor para el colágeno) u otros defectos hemostáticos (previos a la aparición del SMPC) puedan incrementar la incidencia hemorrágica<sup>35</sup>. Se han observado también alteraciones del mecanismo fibrinolítico, tanto de activadores o de inhibidores<sup>36</sup>.

### **Fisiopatogenia de las complicaciones trombohemorrágicas**

Dentro del proceso trombotico, entendido como multifactorial, se ha pensado que contribuirían a un desequilibrio hemostático<sup>3,4</sup>:

-- La hipersensibilidad de las plaquetas anormales y la existencia de un aumento de la generación in vivo del tromboxano. Esta hipersusceptibilidad podría motivar el reclutamiento de las plaquetas normales vecinas.

-- Estos hechos podría responsabilizarse de la génesis de trastornos de la microcirculación.

-- Finalmente, la expansión de las clonas celulares mieloides podrían conducir a un aumento de la producción de otras células o sustancias protromboticas. Así, los leucocitos y sus productos (elastinas, mieloperoxidasa, entre otros) desempeñan un claro papel en la aterosclerosis y en la ruptura de la placa.

Dentro del proceso hemorrágico contribuirían de forma especial la elevación del recuento plaquetar, que a su vez motivaría:

-- Activación intravascular, degranulación y pérdida de eficiencia hemostática.

-- Consumo o degradación de los multímeros del FvW, especialmente de aquellos de mayor tamaño, en situaciones con marcada trombocitosis.

-- Fragilidad de un coágulo por el exceso de plaquetas en su estructura.

-- Aumento de la glicocalicina la cual es capaz de frenar el ritmo de interacción fibrinógeno-trombina, así como de inhibir la propia polimerización del fibrinógeno.

### **COMPLICACIONES TROMBOHEMORRAGICAS: IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS**

Además de la reducción de una voluminosa organomegalia, de síntomas generales o incluso de la reversión de una anemia por la hiperproliferación de una clona celular patológica, no cabe duda que una de las razones fundamentales de la instauración de terapia en los SMPC lo constituye precisamente la posibilidad de su asociación con complicaciones trombohemorrágicas<sup>4,17</sup>. El problema radica que hasta un 50% de los pacientes con TE evolucionan asintóticamente a largo plazo<sup>37</sup>. Ello cuestiona seriamente el uso sistemático de agentes antiagregantes y la propia mielosupresión por la posible iatrogenia (hemorragias y el efecto oncogénico de determinados agentes mielosupresores)<sup>4,17,38</sup>.

### **Tratamiento citorreductor**

Algunos fármacos han sido ya claramente abandonados por su potencial oncogénico como es el caso del clorambucilo y otros agentes alquilantes<sup>4,17,39,40</sup>. Se ha

universalizado el uso de la hidroxiurea<sup>4,41</sup> por poseer menor efecto oncogénico, y se está incorporando progresivamente el anagrérido por la misma razón, además de por su efecto selectivo sobre la producción plaquetar<sup>42</sup>, aunque con menor frecuencia se han descrito algunos casos de transformación a leucemia aguda con el tratamiento con hidroxiurea. Por ello se tiende a recomendar las sangrías en pacientes con PV. Se tiende cada vez más a limitar la indicación de uso de agentes citorreductores aquellos casos con elevado riesgo trombohemorrágico. En este sentido se suele aceptar como situación de mayor riesgo edad > 60 años, un recuento plaquetar > comprendido entre  $1.000-1.500 * 10^9/L$  (dependiendo de los investigadores) o ante la presencia de factores de riesgo cardiovascular o existencia de trombosis previas. Asimismo se extiende esta indicación a aquellos casos en los que existe historia de hemorragias espontáneas, hemorragias tras administración de dosis bajas de AAS (ante recuentos plaquetares <  $1.500 * 10^9/L$ ), y efectos secundarios del AAS tipo gastritis o enfermedad mieloproliferativa significativamente progresiva<sup>15</sup>. Se considera que no es necesario el tratamiento en los pacientes con TE que permanecen asintomáticos<sup>5</sup>.

Otros agentes utilizados lo constituyen el interferón alfa-2b y el anagrérido<sup>4,17,39,42</sup>. Tampoco el primero se ha visto excluido completamente de un potencial leucemógeno, además de motivar diversos efectos secundarios, además de suponer tratamientos de elevado coste. Por ello los interferones se aconsejan más como segunda línea de tratamiento. El anagrérido, que es un derivado de la imidazoquinazolina, a diferencia de otros agentes, sin reducir la megacariopoyesis motiva algún tipo de interferencia en su maduración, con una consecuente reducción selectiva de la producción plaquetar. Ello a su vez se acompaña de un descenso en la incidencia de complicaciones trombóticas. Posee efectos secundarios (cefalea, náusea, diarrea y dolor abdominal) que pueden requerir la supresión de su uso hasta en un 15% de los pacientes. El anagrérido, si bien reduce el recuento plaquetar, no disminuye el disfuncionalismo plaquetar existente previo al tratamiento.

En presencia de eventos trombóticos o de trombocitosis extrema se admite la necesidad de tratamiento citorreductor en pacientes jóvenes, especialmente aquellos con menor potencial oncogénico. Por el contrario en pacientes jóvenes con TE sin historia de trombosis y recuentos plaquetares <  $1.500 * 10^9/L$  se aconseja postura conservadora dado que el riesgo trombótico en ellos no es mayor que el observado en la población normal<sup>37</sup>.

### **Terapéutica antitrombótica**

El riesgo de complicación hemorrágica por el tratamiento con aspirina debe ser sopesado frente al riesgo de trombosis<sup>39,40</sup>. Se han empleado diferentes agentes antiplaquetares bien de forma aislada o combinada (ejemplo, dipiridamol + aspirina)<sup>4,15,40</sup>. Las dosis de aspirina (AAS) utilizadas inicialmente eran muy elevadas (900 mg/día), y con el tiempo se han ido reduciendo (dosis menores de 325 mg/día, tal vez de 100 mg/día) con una disminución considerable de las complicaciones hemorrágicas. No se ha confirmado todavía la dosis óptima de AAS. Se aconseja su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular. Además, el AAS reduce los trastornos de la microcirculación, la trombosis y retrombosis y muy posiblemente las complicaciones obstétricas en mujeres con ET. La eritromelalgia es selectivamente muy sensible a la aspirina<sup>11</sup>.

Otro fármaco antitrombótico es la picotamida, capaz de inhibir la tromboxano A2 sintetasa, además de antagonizar el receptor del tromboxano A2. Es capaz de inhibir tanto *in vivo* como *in vitro* la agregación plaquetar. Se ha sugerido su valor en la

profilaxis de pacientes con TE, que deberá ser confirmada con estudios a este respecto.

## **SvWAd**

En relación con la eficacia de los recursos terapéuticos en este síndrome, el mejor es el citorreductor, y en mucha menor extensión el acetato de desmopresina y el tratamiento sustitutivo con concentrados de FVIII/FvW (tabla I)<sup>24</sup>.

### *Embarazo*

El tratamiento de mujeres embarazadas con SMPC es un problema difícil<sup>5,6,44</sup>. El embarazo en sí no parece afectar de forma adversa el pronóstico de la enfermedad. En la TE el aborto durante el primer trimestre es una complicación frecuente (hasta un 30%). La causa más habitual es la trombosis de los vasos placentarios. Las complicaciones trombohemorrágicas durante el embarazo son más raras, pero más frecuentes que en el embarazo normal. Se ha demostrado también un aumento de la mortalidad perinatal y prematuridad. En algunos casos el tratamiento con AAS mejora la evolución. En otros casos puede ser de ayuda el tratamiento citorreductor o con heparina profiláctica. En el caso de la LMC el tratamiento citorreductor suele ser necesario. En general se recomienda evitar este último tratamiento, si es posible, hasta después del primer trimestre de embarazo, prefiriéndose el interferón cuando es necesario. Se desconoce el grado de seguridad del anagrelido durante el embarazo<sup>39,42</sup>. En la PV se aconseja mantener un hematócrito por debajo de 45%.

## **CONCLUSIONES**

Las manifestaciones trombóticas y/o hemorrágicas son complicaciones serias y frecuentes de los SMPc, especialmente en la PV y la TE. Incluso pueden constituir la primera manifestación en el momento del diagnóstico. Por ello es necesario tener en consideración la posibilidad de un SMPC, dentro del diagnóstico diferencial, ante un paciente con trombosis sin otra causa aparente. La investigación de factores o defectos hemostáticos, causales de estas complicaciones han detectado múltiples anomalías, tanto plaquetares como plasmáticas, sin que todavía se puedan agrupar en un mecanismo patogenético común. Más aún, pueden hasta cierto punto ser consecuencia de artefactos *in vitro*. No permiten de forma fehaciente detectar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones. De otro lado, aparte de estas anomalías relacionadas con la enfermedad pueden o deben influir otros factores de riesgo trombótico o hemorrágico, dentro de la visión poligénica y multifactorial tanto de la trombosis como de la hemorragia. La importancia de estas complicaciones es relevante e influye en la decisión terapéutica, ya sea del tipo citorreductor o de profilaxis antitrombótica. Son necesarios nuevos estudios que permitan esclarecer los verdaderos factores de riesgo en ambos sentidos y que señalen qué pacientes pueden beneficiarse realmente del tratamiento de la enfermedad de base y/o de una profilaxis de estas complicaciones.

## **AGRADECIMIENTOS**

FIS, Ministerio de Sanidad grants # 90-92/3229, 94-6/ 1509 97-9/0331 y 00/0951. Expresamos nuestro agradecimiento a Bayer, Baxter y Novo Nordisk por sus ayudas para la realización del presente trabajo.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia Vera: The natural history of 1,213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995;123:656-64.
2. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997;34:29-39.22.
3. Landolfi R, Marchioli R, Patrono C. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemost* 1997;78:617-21.
4. Murphy S. Therapeutic dilemmas: balancing the risks of bleeding, thrombosis, and leukemic transformation in myeloproliferative disorders (MPD). *Thromb Haemost* 1997;78:622-6.
5. Murphy S. Diagnostic criteria and prognosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Hematol* 1999;36:9-13.
6. Randi ML, Rossi C, Fabris F, Girolami A. Essential thrombocythemia in young adults: major thrombotic complications and complications during pregnancy: a follow-up study in 68 patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6:31-5.
7. Bas B, Koksal A, Ozatli D, Haznedaroglu I, Kosar A, Buyukasik Y, Ozcebe O, Dundar S. Thrombosis and hemorrhage in chronic myeloproliferative disorders. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5:282-4.
8. Frenkel EP, Bick RL. Prothrombin G20210A gene mutation, heparin cofactor II defects, primary (essential) thrombocythemia, and thrombohemorrhagic manifestations. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:375-86.
9. Sánchez Fayos J, Outeiriño J, Prieto E, Pérez Saenz MA, Calabuig T, Román A, et al. Essential thrombocythemia: a myeloproliferative state on the rise. Clinico-biological study and course of 44 cases. *Sangre* 1992;37:17-24.
10. Rozman C, Giralt M, Felú E, Rubio D, Cortés MT. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer* 1991;67:2658-63.
11. Van Genderen PJ, Leenknecht H, Michiels JJ. The paradox of bleeding and thrombosis in thrombocythemia: is von Willebrand factor the link? *Semin Thromb Hemost* 1997;23:385-9.
12. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, Vaccarino A, Foli C, Gallone G, et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 1999;78:539-43.
13. Wehmeier A, Fricke S, Scharf RE, Schneider W. A prospective study of haemostatic parameters in relation to the clinical course of myeloproliferative disorders. *Eur J Haematol* 1990;45:191-7.
14. Randi ML, Fabris F, Rossi C, Tison T, Barbone E, Girolami A. Sex and age as prognostic factors in essential thrombocythemia. *Haematologica* 1992;77:402-4.

15. Michiels JJ. Aspirin and platelet-lowering agents for the prevention of vascular complications in essential thrombocythemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5:247-51.
16. Watson KV, Key N. Vascular complications of essential thrombocythaemia: a link to cardiovascular risk factors. *Br J Haematol* 1993;83:198-203.
17. Tefferi A, Silverstein MN. Treatment of polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:769-85.
18. Wehmeier A, Sudhoff T, Meierkord F. Relation of platelet abnormalities to thrombosis and hemorrhage in chronic myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:391-402.
19. Zucker S, Mielke CH. Classification of thrombocytosis based on platelet function tests: correlation with hemorrhagic and thrombotic complications. *J Lab Clin Med* 1972;80:385-94.
20. Baker RI, Manoharan A. Platelet function in myeloproliferative disorders: characterization and sequential studies show multiple platelet abnormalities, and change with time. *Eur J Haematol* 1988;40:267-72.
21. Manoharan A, Gemmell R, BJUSTIFYon T, Dunkley S, Lopez K, Kyle P. Thrombosis and bleeding in myeloproliferative disorders: identification of at-risk patients with whole blood platelet aggregation studies. *Br J Haematol* 1999;105:618-25.
22. Zahavi J, Zahavi M, Firsteter E, Frish B, Turleanu R, Rachmani R. An abnormal pattern of multiple platelet function abnormalities and increased thromboxane generation in patients with primary thrombocytosis and thrombotic complications. *Eur J Haematol* 1991;47:326-32.
23. Schafer AI. Deficiency of platelet lipxygenase activity in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 1982;306:381-6.
24. Feinstein DI, Green D, Federici A, Goodnight. Diagnosis and management of patients with spontaneously acquired inhibitors of coagulation. *Hematology* 1999 (Educational Program, American Society of Hematology) pp. 192-208.
25. Budde V, Shaefer G, Mueller N, Egli H, Dent J, Ruggeri ZM, et al. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1984;64:981-5.
26. López Fernández MF, López Berges C, Martín R, Pardo A, Ramos F, Batlle J. Abnormal structure of von Willebrand factor in myeloproliferative syndrome is associated to either a thrombotic or bleeding diathesis. *Thromb Haemost* 1987;58:753-7.
27. Drouin J, Lillicrap DP, Izaguirre CA, Sutherland M, Windsor S, Benford K, et al. Absence of a bleeding tendency in severe acquired von Willebrand's disease. The role of platelet von Willebrand factor in maintaining normal hemostasis. *Am J Clin Pathol* 1989;92:471-8.
28. Budde V, Dent J, Berkowitz SD, Ruggeri Z, Zimmerman TS. Subunit composition of plasma von Willebrand factor in patients with myeloproliferative syndrome. *Blood* 1986;68:1213-7.

29. Batlle J, López Fernández MF, Campos M, Justiça B, Berges C, Navarro JL, et al. Heterogeneity of type IIA von Willebrand's disease: studies with protease inhibitors. *Blood* 1986;68:1207-12.
30. Budde U, Scharf RE, Franke P, Hartmann-Budde K, Dent J, Ruggeri ZM. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor distribution in plasma. *Blood* 1993;82:1749-57.
31. Michiels JJ. Acquired von Willebrand disease due to increasing platelet count can readily explain the paradox of thrombosis and bleeding in thrombocythemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5:147-51.
32. Furlan M, Lämmle B. Von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999;82:592-600.
33. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein M, Colannino N, Azócar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 307;1432:1982-4.
34. Lamparter S, Schuermann M, Heidtmann HH. APC resistance as an additional thrombotic risk factor in a patient suffering from polycythemia vera and recurrent thrombosis. *Ann Hematol* 1997;74:49-50.
35. Di Paola J, Federici A, Mannuci PM, Canciani M, Kritzik M, Kunicki T, et al. Low platelet  $\alpha 2b1$  levels in type 1 von Willebrand disease Correlate with impaired platelet function in a high shear stress system. *Blood* 1999;11:3578-82.
36. Cancelas JA, García-Avelló A, García-Frade LJ. High plasma levels of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in polycythemia vera and essential thrombocythemia are associated with thrombosis. *Thromb Res* 1994;75:513-20.
37. Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998;103:772-7.
38. Finazzi G, Barbui T. Treatment of essential thrombocythemia with special emphasis on leukemogenic risk. *Ann Hematol* 1999;78:389-92.
39. Barbui T, Finazzi G. Clinical Parameters for determining when and when not to treat essential thrombocythemia. *Semin Hematol* 1999;36:14-8.
40. Gilbert HS. Historical perspective on the treatment of essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Hematol* 1999;36:19-22.
41. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-6.
42. Silverstein M, Tefferi A. Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide. *Semin Hematol* 1999;36:23-5.
43. Randi ML, Rossi C, Fabris F, Menapace L, Girolami A. Aspirin seems as effective as myelosuppressive agents in the prevention of rethrombosis in essential thrombocythemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5:131-5.

44. Griesshammer M, Bergmann L, Pearson T. Fertility, pregnancy and the management of myeloproliferative disorders. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 859-74.

---

## **Anticoagulantes orales, cardiopatía y embarazo**

E Salazar, R Izaguirre Ávila

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D.F.

---

La estenosis mitral por fiebre reumática continúa siendo la enfermedad valvular cardíaca más frecuente en la mujer en etapa reproductiva. El tratamiento con anticoagulantes orales no está indicado en los casos en que existe ritmo sinusal y en ausencia de dilatación auricular, pero es necesario en casos de prótesis mecánicas y en casos de prótesis biológicas que además tienen fibrilación o dilatación auricular. El embarazo en mujeres con prótesis valvulares representa un serio problema, ya que se requiere de anticoagulación por tiempo indefinido; el omitir este tratamiento incrementa el riesgo de embolia sistémica y de trombosis de la prótesis. En controles históricos del Instituto de Cardiología de México, entre 68 enfermas embarazadas que tenían una prótesis mecánica que fueron tratadas con aspirina y dipiridamol, ocurrieron 3 casos de trombosis masiva en prótesis de bola colocadas en posición mitral y aórtica y una incidencia de 25% de embolia cerebral<sup>1</sup>.

Los derivados cumarínicos son efectivos para prevenir las complicaciones tromboembólicas durante el embarazo en enfermas con prótesis valvulares cardíacas de tipo mecánico. En reportes previos del Instituto de Cardiología de México, 165 mujeres recibieron acenocumarol hasta la semana 38 del embarazo. No se presentaron casos de trombosis de la prótesis y se observaron sólo 3 casos de embolia cerebral durante el embarazo ( $3/165 = 1,8\%$ ). Tampoco se presentaron complicaciones tromboembólicas en 87 embarazos en los que las madres recibieron coumarínicos en el segundo y tercer trimestres<sup>2</sup>. No hubo complicaciones tromboembólicas en 46 enfermas tratadas con warfarina durante todo el embarazo por Sarelli<sup>3</sup>. Born reporta una incidencia de 7,5% ( $3/40$ ) de trombosis en prótesis mecánicas en enfermas tratadas con coumarínicos<sup>4</sup>.

Debido a la elevada incidencia de pérdidas fetales y al riesgo de efectos teratogénicos cuando el feto se expone a cumarínicos se ha propuesto sustituirlos por heparina no fraccionada<sup>5,6</sup>. Varios investigadores han propuesto el empleo de heparina durante todo el embarazo<sup>7,8</sup>, o durante el primer trimestre y en las últimas semanas del embarazo, pero no se ha evaluado completamente su eficacia para prevenir los fenómenos tromboembólicos ni su seguridad, en relación a los abortos o pérdidas fetales. La dosis exacta y la manera de vigilancia por el laboratorio no se ha aclarado por completo. En un estudio de nuestro Instituto<sup>2</sup>, en 23 pacientes se emplearon dosis fijas de heparina: 5,000 unidades por vía subcutánea cada 12 horas, entre la 6<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup> semana del embarazo y 2 semanas antes del parto. En este grupo ocurrieron 2 casos de trombosis masiva en prótesis de Björk -Shiley (8,7%). Además ocurrió 1 caso de trombosis en la prótesis de disco mitral (2,7%) entre las 37 mujeres que recibieron heparina solamente

durante las 2 últimas semanas de embarazo. De la misma manera, Wang<sup>9</sup> y Thomas<sup>10</sup> encontraron que este esquema no era eficaz para prevenir los fenómenos tromboembólicos en estos pacientes.

Se ha sugerido que las dosis subcutáneas de heparina no fraccionada ajustadas al TTPA podrían ser efectivas. Lee<sup>5</sup> administró heparina subcutánea cada 8 horas, ajustando las dosis al TTPA para mantenerlo entre 1,5 y 2,5 veces el control durante el primer trimestre y las últimas 3 semanas de embarazo en 18 embarazos entre 16 mujeres con prótesis valvulares cardíacas. En los 9 embarazos que continuaron a término no se presentaron complicaciones tromboembólicas. En un estudio posterior de nuestro Instituto se administró heparina no fraccionada por vía subcutánea entre la 6<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup> semana de embarazo y durante las últimas semanas. En los primeros 36 casos las dosis fueron administradas cada 8 horas y ajustadas para mantener el TTPA entre 1,5 y 2,5 veces el control. Con este régimen de tratamiento una enferma desarrolló trombosis masiva de una prótesis de Bjork-Shiley aórtica. En un intento de evitar períodos sin protección anticoagulante se abrevió el intervalo entre las dosis de heparina a cada 6 horas en las últimas 4 pacientes del estudio, manteniendo el TTPA entre 1,5 y 2,5 veces el control. Una enferma desarrolló trombosis masiva en una prótesis de Bjork-Shiley mitral. En los 3 casos las enfermas habían llevado el tratamiento en forma adecuada y se había vigilado cuidadosamente el TTPA en valores óptimos. Se concluyó que las dosis empleadas de heparina subcutánea no brindan una protección adecuada contra las complicaciones tromboembólicas en mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas y su empleo ha sido abandonado en nuestro Instituto<sup>11</sup>. Meschengieser reporta 92 embarazos en 59 mujeres observadas en un período de 11 años<sup>12</sup>. En 31 casos se sustituyó el tratamiento con cumarínicos por heparina subcutánea, 12,500 unidades cada 12 horas ajustando el TTPA al doble del valor control durante el primer trimestre y 15 días antes de la fecha esperada del parto. Se observó una incidencia del 4,92% de fenómenos embólicos en relación al grupo de 61 mujeres en las que se emplearon cumarínicos durante todo el embarazo ( $p = 0,0029$ ). No observó casos de trombosis en la prótesis. La conclusión del estudio es que en estos casos los anticoagulantes orales ofrecen mayor protección que la heparina.

Se han informado varios casos de trombosis de prótesis mecánicas relacionadas con el tratamiento con heparina<sup>2,9,13-16</sup>. Sbarouni y Oakley<sup>13</sup> han reportado un estudio multicéntrico retrospectivo de varios centros europeos<sup>17</sup>. Entre 151 embarazos observados en 133 mujeres se encontraron 13 casos de trombosis en la prótesis valvular y 8 eventos embólicos graves. Diez de las 13 mujeres con trombosis y 5 de las 8 enfermas con embolia habían sido tratadas con heparina no fraccionada. De los 34 embarazos en enfermas con prótesis mecánicas tratadas con heparina convencional durante todo el embarazo, el 24% tuvieron trombosis de la válvula y el 12% tuvieron eventos embólicos. Se ha sugerido que las dosis empleadas en estos estudios han sido variables e inadecuadas y esto puede explicar la elevada incidencia de eventos y tromboembólicos. Ginsberg y Barron<sup>18</sup> recomiendan dosis mayores de heparina convencional por vía subcutánea (17.500 a 20.000 U/12 horas), con un ajuste de la dosis para lograr un TTPA al menos de dos veces el control<sup>13</sup> entre la 6<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup> semana de gestación y al final del embarazo, administrando cumarínicos en el tiempo intermedio. Sin embargo, estos esquemas de tratamiento no han sido probados.

No se presentaron complicaciones tromboembólicas en 39 enfermas con prótesis tipo Medtronic-Hall y en 7 mujeres con prótesis de Saint-Jude que fueron tratadas con warfarina durante todo el embarazo por Sareli<sup>3</sup>. Hanania<sup>16</sup> ha reportado 2 casos de trombosis en la prótesis entre 22 enfermas embarazadas que tenían una prótesis de Saint-Jude que habían sido tratadas con calciheparina. González-Santos<sup>15</sup> reporta un caso de trombosis en una prótesis Medtronic-Hall en una enferma tratada con calciheparina.

El tratamiento óptimo con anticoagulantes en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas sigue siendo tema de controversia debido a la falta de estudios clínicos prospectivos. Existen varios argumentos sobre si el mejor tratamiento es con cumarínicos o con heparina. Ninguno de estos tratamientos durante el embarazo están libres de riesgo y cualquier decisión debe tomarse en base a la relación riesgo-beneficio. Cuando se administran cumarínicos entre la 6ª y 12ª semana de embarazo existe un riesgo del 4,1% de embriopatía. Sin embargo, la alternativa, que ha sido heparina convencional subcutánea a dosis ajustadas para mantener el TTPA entre 1,5 y 2,5 veces el control, no ha protegido adecuadamente contra los fenómenos tromboembólicos en estas pacientes. Además no parece haber ventaja en el empleo de heparina durante la segunda mitad del primer trimestre para prevenir las pérdidas fetales, ya que la incidencia de abortos espontáneos es similar a la observada en madres tratadas con cumarínicos.

Así, los factores más importantes a considerar en el tratamiento son la morbilidad neonatal y los riesgos para la madre. Los cumarínicos deben ser usados hasta la semana 38 del embarazo debido a que han probado ser efectivos para proteger contra los eventos tromboembólicos en mujeres con prótesis trombogénicas. Para evitar que el feto llegue al parto en un estado de anticoagulación se ha recomendado hospitalizar a la madre y suspender los cumarínicos 2 semanas antes del parto para aplicar dosis anticoagulantes de heparina no fraccionada por vía intravenosa<sup>4,19</sup>. Se puede evitar el empleo de heparina mediante una operación cesárea electiva en la semana 38 del embarazo. Debido al riesgo de hemorragia intracranéica del feto durante el parto se debe indicar la cesárea si se ha iniciado el trabajo de parto cuando la madre permanece bajo efecto de los anticoagulantes orales. En tal caso, el estado de anticoagulación en la madre se puede revertir mediante la aplicación de plasma fresco, concentrado protrombínico o vitamina K.

Las prótesis biológicas son menos trombogénicas que las mecánicas, y si existe ritmo sinusal no se requiere de tratamiento anticoagulante. Para evitar riesgos en la madre y el feto, se ha sugerido que en las mujeres jóvenes que planean embarazos a corto plazo se debe considerar una bioprótesis cuando se decide hacer un remplazo. Cuando no se requiere de anticoagulantes orales o de heparina durante el embarazo no existe diferencia en la morbimortalidad materna o fetal en mujeres que tienen una prótesis valvular biológica en comparación con la población general. En la serie de Sbarouni y Oakley<sup>13</sup> la mayoría de las mujeres con bioprótesis tuvieron embarazos satisfactorios sin tratamiento anticoagulante. La evolución del feto fue excelente y los datos de su grupo estudiado no difieren de la población normal. En el estudio de Jamieson<sup>20</sup> ocurrieron 70 partos normales en 94 embarazos, con lo que los autores concluyen que su estudio demuestra el efecto benéfico de no administrar anticoagulantes orales durante el embarazo. Sin embargo, en enfermas con cardiopatía reumática la prevalencia de fibrilación auricular es alta y se requiere de tratamiento anticoagulante, por lo que en tales casos, existen los mismos riesgos por el tratamiento anticoagulante que las que tienen prótesis mecánicas. Como el riesgo trombogénico de una bioprótesis es menor que el de una prótesis mecánica, tal vez la heparina convencional a dosis ajustadas al TTPA, administrada entre la 6ª y 12ª semana de embarazo y 2 semanas antes del parto, representa mayor seguridad que en los casos de prótesis mecánicas con mayor efecto trombogénico.

La heparina de bajo peso molecular puede ser una alternativa de tratamiento. Recientemente se han comunicado casos de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas en los que se ha empleado heparina de bajo peso molecular. Carrillo e Izaguirre reportan un caso en que se empleó 40 mg de enoxaparina por vía subcutánea cada 12 horas entre la 4ª y 20ª semana de embarazo y en la última semana en una mujer con una prótesis de Saint-Jude; se logró una actividad anti-Xa de 0,8 U/mL a las 4 horas de la aplicación. En el período intermedio se empleó

acenocumarol. No se presentaron complicaciones hemorrágicas ni trombóticas y ocurrió un parto normal con producto sano<sup>21</sup>. Se han tratado 2 casos más con el mismo esquema y de una manera satisfactoria, empleando enoxaparina a una dosis de 1 mg/kg de peso cada 12 horas por vía subcutánea en mujeres embarazadas con prótesis de Bjork-Shiley. Meschengieser reporta 2 casos de mujeres embarazadas, una con prótesis mecánica bivalva aórtica y otra con una prótesis de Bjork-Shiley mitral. Les administró dalteparine, 100 u/K de peso 2 veces al día, ajustando la dosis para lograr un efecto anti-Xa a las 4 horas entre 0,7 y 0,8 U/ml durante el primer trimestre y al final del embarazo. No observó complicaciones hemorrágicas ni trombóticas y se obtuvieron productos normales<sup>22</sup>. Abildgaard reporta una paciente embarazada con una prótesis mecánica que fue tratada satisfactoriamente con heparina de bajo peso molecular. Durante el tratamiento se llevó una vigilancia ecocardiográfica para excluir trombosis de la prótesis<sup>23</sup>. Bitsadze reporta 12 enfermas embarazadas que tenían prótesis valvulares y anticuerpos antifosfolípidos, 6 de ellas con historia de complicaciones trombóticas. Observó 5 casos de insuficiencia placentaria y retardo en el crecimiento fetal, 7 casos de amenaza de aborto, y 3 casos de parto prematuro. Administró nadroparine 250 U/K una vez al día de la 3<sup>a</sup> a la 24<sup>a</sup> semana y por 7 a 10 días después del parto hasta reanudar los anticoagulantes orales. No observó casos de trombosis<sup>24</sup>. La heparina de bajo peso molecular parecería ser una alternativa adecuada en casos de prótesis mecánicas durante el embarazo; sin embargo, no se ha acumulado suficiente información para evaluar su eficacia y seguridad.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Salazar E, Zajarías A, Gutierrez N, Iturbe I. The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy. *Circulation* 1984;70 (Supl I):1-169-77.
2. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarías A, Salazar E. Risks of anticoagulation therapy in pregnant womwn with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986;27:1390-3.
3. Sareli P, England MJ, Berk MR, et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol* 1989;63:1462-5.
4. Born D, Martínez EE, Almeida PAM, et al. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves. The affects of anticoagulants on mother, fetus and neonate. *Am Heart J* 1992;124:413-7.
5. Lee PK, Wanf RYC, Cho JSF, Cheung KL, Wong VCW, Chan TK. Combined use of warfarin and adjusted heparin during pregnancy in patients with artificial valves. *J Am Coll Cadriol* 1986;8:221-4.
6. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998;114:524S-30S.
7. Chesebro JH, Adams PC, Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:41B-56B.
8. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy. *Ann Intern Med* 1989;149:2233-26.

9. Wang RYC, Lee PK, Chow JF, Chen WWC. Efficacy of low dose subcutaneously administered heparin in treatment of pregnant women with artificial valves. *Med J Aust* 1983;2:126-7.
10. Thomas D, Bourbrit K, Darbois Y, Seebacher J, Seirafi D, Hanania G. Grossesses chez les porteuses des protheses valvulaires cardiaques. Etude retrospective a propos de 40 grossesses. *Ann Card Angeiol* 1994;43:313-21.
11. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1698-703.
12. Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999;82:23-6.
13. Sabarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994;71:196-210.
14. Larrea JL, Núñez L, Requeje JE, Gil-Aguado M, Matros R, Mingues JA. Pregnancy and mechanical valve prostheses is a high risk situation for the mother and the fetus. *Ann Thorac Surg* 1983;35:459-63.
15. González-Santos JM, Vallejo JL, Rico MJ, González-Santos ML, Horno R, García-Dorado D. Thrombosis of a mechanical valve prostheses late in pregnancy. Case report and review of literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986;34:335-7.
16. Hanania G, Thomas D, Michel PL, et al. Grossesses chez les porteuses of protheses valvulares. Etude cooperative retrospective Francaise (155 cas). *Arch Mal Coeur* 1994;87:429-37.
17. Oakley CM. Pregnancy and prosthetic heart valves. *Lancet* 1994;344: 1643-4.
18. Ginsberg JS, Barrón WM. Pregnancy and prosthetic heart valves. *Lancet* 1994;344:1170-2.
19. Oakley CM. Anticoagulation during pregnancy. En: Butchart EG, Bodnar E, eds. *Thrombosis, Embolism and Bleeding*. London: ICR Publishers, 1992; 339-45.
20. Jamieson WRE, Miller DC, Akins CW, et al. Pregnancy and bioprostheses: influence on structural valve deterioration. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:S282-7.
21. Carrillo J, Leiva P, Briseño J, Vidal G, Celaya S, Izaguirre R. Heparina de bajo peso molecular durante el embarazo en una enferma con prótesis aórtica mecánica. *Archivos del Instituto de Cardiología de México* 1999;69S:95.
22. Messengieser S, Salviú J, Lazzari M. Low molecular weight heparin in pregnant patients with prosthetic heart valves. *Thromb Hemostas* 1999; Supl. 184.
23. Abildgaard U, Gjestvang FT, Lossius P, Hodne E. Low molecular heparin in a pregnant women with heart valve prosthesis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999;119:43 19-20.
24. Bitsadze VO, Makatsaria AD, Alyautdina OS, Salickram D, Hamani I. LMWH (Fraxiparine) in therapy of pregnant women with artificial heart valves. *Hemostasis* 2000;30(Supl. 1):127-8

