



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS

**SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO TROMBÓTICO Y
TROMBOCITOPENIA: TRATAMIENTO Y FACTORES DE RIESGO DE
TROMBOSIS Y HEMORRAGIA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

HUMBERTO PAREDES MARTÍNEZ DE ARREDONDO

TUTOR

DR. YEMIL ATISHA FREGOSO

MÉXICO, D.F. 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO TROMBÓTICO Y
TROMBOCITOPENIA: TRATAMIENTO Y FACTORES DE RIESGO DE
TROMBOSIS Y HEMORRAGIA**

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Alfonso Gullas Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Yemil Atisha Fregoso
Tutor de Tesis
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ

AGRADECIMIENTOS

A ti Aleyda, por acompañarme en este inicio del largo camino que compartimos

A mi padre, el mejor Internista que he conocido

A mi madre, por haber creído en mí siempre, desde el primer día

A mi familia, por su apoyo incondicional

A mi hermano Sil, que hoy debe estar muy orgulloso

A todos mis compañeros médicos, de ayer y de hoy, que me han hecho lo que soy

ÍNDICE

Marco teórico.....	1
Justificación.....	4
Planteamiento del problema.....	5
Objetivos.....	6
Pacientes y métodos.....	7
Resultados.....	10
Discusión.....	18
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21

MARCO TEÓRICO

El síndrome de antifosfolípidos primario (SAFP) es un desorden autoinmune protrombótico que consiste en la oclusión vascular o morbilidad durante el embarazo, asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL).⁽¹⁾ Para el diagnóstico son necesarios, al menos un criterio clínico y uno de laboratorio, de los actuales criterios del Consenso Internacional de Sidney.⁽²⁾

En los criterios clínicos se incluye uno o más eventos de trombosis; ya sea arterial, venosa o de pequeño vaso, confirmados por estudios de imagen o histopatología. Una o más muertes fetales (después de la semana 10 de gestación); uno o más partos prematuros (antes de la semana 34 de gestación) debidos a eclampsia, preeclampsia grave o insuficiencia placentaria; y/o tres o más abortos espontáneos continuos e inexplicables por otra causa (antes de la semana 10 de gestación). Los criterios de laboratorio incluyen presentar, al menos uno de los siguientes anticuerpos: anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) isotipos IgG o IgM o anticuerpos anti β 2glicoproteína I ($\alpha\beta$ 2GPI) isotipos IgG o IgM, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia.⁽²⁾ Se considera SAF secundario si existe otra enfermedad autoinmune asociada, más comúnmente el lupus eritematoso generalizado (LEG) o SAFP ante la ausencia de ésta.⁽³⁾

Las manifestaciones clínicas tienen un amplio espectro, siendo las más frecuentes la trombosis venosa en 59%, en particular la trombosis venosa profunda (TVP), el evento vascular cerebral, la tromboembolia pulmonar (TEP), y en 28% la trombosis arterial. También existen manifestaciones hematológicas como la trombocitopenia que, se ha reportado en 21.9%, y la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) en el 6.6%.⁽⁴⁾

La trombocitopenia asociada a anticuerpos aFL, se define como la presencia de anticuerpos aFL y una cifra de plaquetas menor a 100 mil, confirmada en al menos dos ocasiones, con una diferencia de 12 semanas. La trombocitopenia relacionada a anticuerpos aFL generalmente es leve (menor de 100 mil) y la trombocitopenia grave (menor de 50 mil) se ha reportado en el 5 al 10%. Ésta se asocia de forma más frecuente a CID, PTT o SAF catastrófico.⁽⁵⁾ También pueden coexistir otras causas de trombocitopenia como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), pseudotrombocitopenia o inducida por heparina.⁽²⁾

La presencia de anticuerpos aFL en pacientes con trombocitopenia representa un riesgo para trombosis.⁽¹⁾ En el estudio llevado de Diz-Küçükkaya y cols. se reportó que de 82 pacientes con trombocitopenia inmune primaria púrpura (TIP), 38%

presentaban anticuerpos aFL positivos y que; 60% de éstos, presentó trombosis en contraposición con 2.3% de los que presentaron anticuerpos negativos.⁽⁶⁾ Además, las complicaciones trombóticas se presentan aún en pacientes con trombocitopenia grave, es decir plaquetas menores a 50 mil, que representa una contraindicación relativa para la anticoagulación oral.⁽⁷⁾ Por otro lado, en el registro italiano de anticuerpos aFL, se determinó que de 289 pacientes, 26% presentó trombocitopenia leve (menor de 100 mil) y 11% grave. Las complicaciones vasculares se presentaron de manera similar en los pacientes con trombocitopenia leve y aquellos sin trombocitopenia (32 vs 40%). Entre los pacientes con trombocitopenia grave, las complicaciones trombóticas fueron significativamente más bajas (9%, $p < 0.01$).⁽⁸⁾ En el estudio realizado por Krause y cols, se evaluaron de forma retrospectiva a 307 pacientes son SAF y se observó una frecuencia similar de trombosis tanto arterial como venosa en aquellos con trombocitopenia (plaquetas < 120 mil) que sin ella⁽⁹⁾. De los factores de riesgo para tener una complicación trombótica, en el metaanálisis llevado a cabo por Galli y cols, se documentó que el anticoagulante lúpico fue un factor de riesgo independiente del sitio y tipo de trombosis⁽¹⁰⁾

En cuanto a la trombocitopenia y las complicaciones hemorrágicas, en el registro italiano de pacientes con anticuerpos aFL, se documentó que sólo 2 pacientes con trombocitopenia grave (6%) experimentaron eventos hemorrágicos mayores.⁽⁸⁾ Cuadrado y cols en un análisis retrospectivo de 171 pacientes con SAF encontraron a 40 con trombocitopenia (23.4%), 6 de ellos (17.6%) con trombocitopenia grave, sin embargo no se reportaron hemorragias mayores.⁽¹²⁾

El tratamiento del SAF depende de sus manifestaciones, siendo el tratamiento recomendado para la trombosis venosa o arterial la administración inicial de heparina seguida de la administración de antagonistas de la vitamina K como la warfarina, suspendiendo la heparina hasta que el INR esté en rango terapéutico, es decir de 2 a 3.⁽¹³⁾ La duración del tratamiento es indefinida ya que el SAF produce mayor riesgo de complicaciones trombóticas. Bick R. y colaboradores han observado que muchos de éstos pacientes (trombosis relacionada a anticuerpos aFL) tienen mayor riesgo de presentar eventos subsecuentes de trombosis a pesar de la anticoagulación, incluso con INR en metas.⁽¹⁴⁾ De acuerdo con lo anterior, en el estudio realizado por Wittkowsky y cols. se siguieron pacientes con SAF y sin SAF, de forma prospectiva, anticoagulados con warfarina por trombosis, con seguimiento en una clínica especializada de anticoagulación y observaron que la retrombosis ocurrió en 9.6% pacientes/año de los pacientes con SAF. En el grupo sin SAF no se reportaron eventos trombóticos.⁽¹⁵⁾ Nieto y cols, analizaron el riesgo de evento hemorrágico fatal en pacientes con trombosis venosa profunda y anticoagulación en un registro multicéntrico, que incluyó a 24 295 pacientes, 135 (0.55%) tuvieron un

evento hemorrágico fatal. Se reportó como factor de riesgo independiente a la trombocitopenia menor a 100 mil, OR 2.23 (IC 95% 1.16-4.29 p=0.016).⁽¹⁶⁾ Debido a que la trombocitopenia asociada a anticuerpos aFL es usualmente leve, no modifica el tratamiento antitrombótico,^(12,17) sin embargo no hay estudios que evalúen la anticoagulación en pacientes con trombocitopenia grave.

En la actualidad no existen guías de tratamiento de la trombocitopenia grave asociada a anticuerpos aFL. Se indica tratamiento para la trombocitopenia en pacientes con plaquetas menores de 30 mil. El tratamiento convencional es similar al de la TIP, e incluye esteroides, inmunoglobulina intravenosa, dapsona, esplenectomía, y en trombocitopenia refractaria, azatioprina o ciclofosfamida.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Si bien, la trombocitopenia es la segunda manifestación más frecuente del SAF, los eventos hemorrágicos son menos frecuentes que las complicaciones trombóticas, por lo que, a pesar del riesgo de hemorragia en los pacientes con trombocitopenia, debe considerarse la anticoagulación, en vista de posibles complicaciones trombóticas que pudieran poner en riesgo la vida.⁽²⁰⁾

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con SAFP trombótico tienen un riesgo mayor de trombosis que la población general. En los pacientes con trombocitopenia asociada el riesgo de trombosis sigue siendo mayor que los pacientes que tienen trombocitopenia, en ausencia de SAFP. Se ha reportado que el tratamiento anticoagulante en pacientes con trombocitopenia aumenta el riesgo de sangrado. No existen recomendaciones sobre el manejo específico de este grupo de pacientes, ni estudios que evalúen el riesgo de complicaciones tromboticas y hemorrágicas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con SAFP trombótico y trombocitopenia asociada requieren tratamiento anticoagulante, sin embargo, se desconoce la seguridad y el riesgo de complicaciones trombóticas y hemorrágicas en este grupo de pacientes

OBJETIVOS

A. Objetivo general.

Describir el manejo y las complicaciones hemorrágicas y trombóticas de pacientes con SAHP trombótico y trombocitopenia asociada

B. Objetivos específicos.

- Reportar el manejo de pacientes con SAHP trombótico y trombocitopenia.
- Describir la frecuencia de eventos hemorrágicos y trombóticos en éstos pacientes.
- Analizar los factores de riesgo de complicaciones hemorrágicas y trombóticas.

PACIENTES Y MÉTODOS

A. Diseño del estudio: Se realizó un estudio de cohorte retrolectivo.

B. Universo del estudio: Pacientes con SAFP del registro del Departamento de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ que presentaron trombocitopenia en al menos dos ocasiones consecutivas entre Enero de 2000 y Diciembre de 2013.

C. Descripción del estudio: Se realizó un estudio observacional. No se realizó ninguna maniobra o intervención. Se revisaron los expedientes del registro de SAF del Departamento de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ, para evaluar a aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y recolectar la información obtenida de la historia clínica, notas de evolución, así como de los estudios de laboratorio e imagen.

D. Criterios de inclusión:

- Tener al menos una determinación positiva de anticuerpos aFL o A anticoagulante lúpico.
- Plaquetas menores a 100 mil, en dos o más determinaciones consecutivas.
- Presentar al menos un episodio de trombosis previo o durante la trombocitopenia.

E. Criterios de exclusión:

- Cumplir 4 o más criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 2012 para Lupus eritematoso generalizado
- Trombocitopenia por CID.

F. Definición de variables y desenlaces:

- **Evento de trombocitopenia:** Período que comprende desde la primera determinación de plaquetas menor a 100 mil, corroboradas en dos ocasiones consecutivas y hasta la primera determinación de plaquetas mayor a 100 mil.
- **Complicación hemorrágica mayor:** Se consideró hemorragia intracraneal, inestabilidad hemodinámica, requerimiento de transfusión o de algún procedimiento invasivo.
- **Complicación hemorrágica menor:** Se consideró cualquier sangrado que no cumpliera con las características previas.

- **Complicación trombótica:** Trombosis venosa o arterial confirmada por algún método de imagen.
- **SAF primario:** Se consideraron los criterios de clasificación de Sidney de 2006.
- **Trombocitopenia inmunológica:** Determinación de plaquetas menor a 100 mil corroborada en al menos dos ocasiones consecutivas, con anticuerpos aPL positivo, y se descartara otra posible causa de trombocitopenia como hipertensión portal, sepsis o medicamentos.
- **Triple positivo:** paciente que tuviera positivo el AL más cualquier isotipo de anticuerpos aCL y cualquier isotipo de aB2GPI.
- **Paciente anticoagulado:** se aplicó este término si el paciente estaba tomando anticoagulantes orales, sin importar el INR.
- **Anticoagulación en rango terapéutico:** Determinación del INR entre 2-3.
- **Cirugía previa:** Cualquier cirugía realizada un mes antes del desenlace o durante el evento de trombocitopenia.
- **Sepsis:** Infección que ocasionó datos de respuesta inflamatoria sistémica, si ocurrió durante un mes antes del desenlace o durante el evento de trombocitopenia.
- **Inmovilidad:** Si el paciente permaneció en cama por al menos 72 hrs consecutivas.
- **Cáncer activo:** Paciente con cáncer localizado o metastásico y/o en quien se administró quimioterapia o radioterapia en los 6 meses previos al evento de trombocitopenia o desenlace.
- **Falla renal:** Tasa filtración glomerular calculada por CKD EPI menor de 30 ml/min/1.73m².
- **Varices esofágicas grandes (VEG):** Documentadas por endoscopia durante el episodio de trombocitopenia o sangrado.

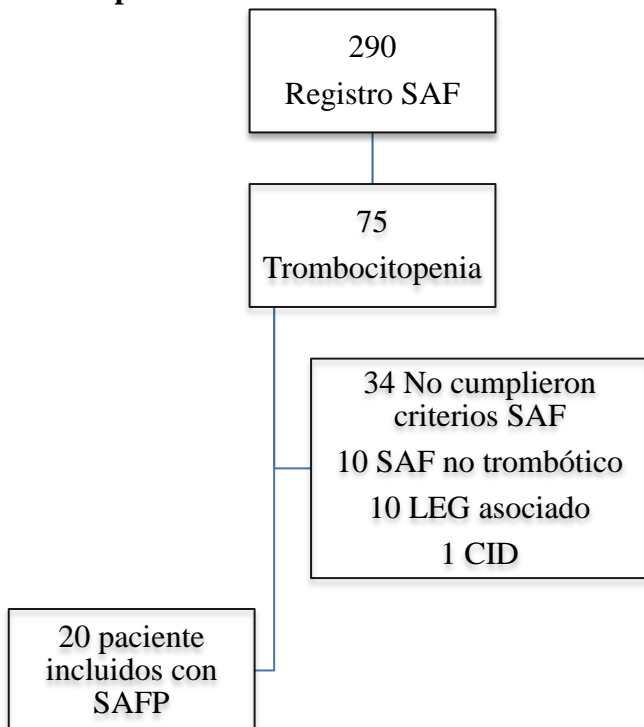
G. Tiempo de seguimiento: El seguimiento de los pacientes comprendió desde el inicio del episodio de trombocitopenia y hasta la resolución de ésta, el desarrollo de alguna complicación, o fallecimiento.

H. Análisis estadístico: Se utilizó el programa SPSS Statistics versión 21.0, para el análisis de las variables se obtuvieron medidas centrales y de dispersión. La determinación del riesgo relativo para complicaciones trombóticas o hemorrágicas se obtuvieron con tablas de 2 x 2, así como con prueba de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se consideró como P significativa <0.05 .

RESULTADOS

Se encontraron 290 pacientes clasificados como SAF en el registro del Departamento de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ, de los cuales sólo 75 cumplieron con la definición de trombocitopenia en al menos dos ocasiones. Se excluyeron 45 pacientes, de los cuales 34 no cumplían con los criterios de SAF, 10 no eran trombóticos, 10 presentaban LEG asociado y 1 presentó trombocitopenia secundaria a CID. Ver Figura 1.

Figura 1. Selección de pacientes



De los 20 pacientes incluidos con SAF primario, 55.0% eran mujeres, con una edad promedio de 50.6 ± 18.7 años. La edad al diagnóstico del SAF fue de 41.8 ± 16.3 años. En la tabla 1 se muestran las demás características clínicas de los pacientes.

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con SAF primario

	Pacientes con SAF Primario (n=20)
Sexo femenino %.	55
Edad actual (años)	50.6 ± 18.7
Edad al diagnóstico SAF (años)	41.8 ± 16.3
Tiempo seguimiento (meses)	70.3 ± 46.6

	Pacientes con SAF Primario (n=20)
Tabaquismo positivo %	7 (35)
Diabetes mellitus %.	25
Hipertensión arterial sistémica %.	45
Dislipidemia %.	40
Cardiopatía isquémica %.	10
Anemia hemolítica %.	5
Lívedo reticularis %.	5
Úlceras en piernas %.	10
Morbilidad en el embarazo %	22.2 (2/9)
aCL IgG positivo* %.	68.8 (11/16)
aCL IgM positivo* %.	75 (12/16)
aB2GPI IgG* %.	66.7 (12/18)
aB2GPI IgM* %.	72.2 (13/18)
AL* %.	55.6(10/18)
Triple positivo* %.	50 (7/14)
Anticuerpos anti DNA doble cadena,* %.	23.1 (3/15)
Anticuerpos antinucleosoma,* %.	0

*Excepto donde se indica, los valores son media \pm desviación estándar.

De los 20 pacientes incluidos en el estudio, se reportaron 38 eventos de trombocitopenia. El rango de duración de estos eventos fue de 5 a 513 días, con una media de 133.6. El 37% (14) fue secundario a trombocitopenia de etiología inmunológica de forma exclusiva y en el resto de los eventos la trombocitopenia se asoció a otros factores como sepsis, hipertensión portal o medicamentos. En la tabla 1 se describen las características de los anticuerpos positivos.

En cuanto al tratamiento, todos los pacientes tenían indicación de manejo con anticoagulantes, ya que todos tenían al menos un episodio previo de trombosis. Sin embargo, durante el 10.5% de estos episodios (n=4) los pacientes no estaban recibiendo anticoagulantes previo al evento de la trombocitopenia y 20.6% (n=7) la suspendieron durante la trombocitopenia. Los motivos por los que no recibieron anticoagulación fueron diferentes en cada uno de los 4 eventos: trombocitopenia menor a 50 mil, por decisión del paciente, várices esofágicas grandes y en uno no se identificó una causa precisa. En los casos en que se suspendió la anticoagulación, se identificó como la causa más frecuente, en 5 de ellos, la trombocitopenia menor a 50 mil. Un episodio por trombocitopenia leve y otro más por hemorragia menor. Todos los pacientes anticoagulados recibieron antagonistas de la vitamina K (warfarina o acenocumarina)

Tabla 2. Eventos clínicos en pacientes con SAF primario y trombocitopenia

	Eventos trombocitopenia n=38
Trombocitopenia inmunológica, (%)	14 (36.8)
Retrombosis (%).	7 (18.4)
No estaban anticoagulados (%).	4 (10.5)
Suspendieron la anticoagulación (%)	7 (20.6)
Sangrado mayor (%).	3 (7.9)
Sangrado menor (%).	8 (21.1)

Respecto, a las complicaciones trombóticas, se reportaron en 18.4% (n=7) de los eventos de trombocitopenia. Se documentaron 2 trombosis venosas profundas, 2 tromboembolias pulmonares, 1 evento vascular cerebral isquémico, 1 trombo cardíaco intracavitario y 1 trombosis de injerto. De estas 7 complicaciones trombóticas en 1 no se había indicado anticoagulación. 3 la suspendieron y los motivos fueron por sangrado menor, trombocitopenia leve y trombocitopenia grave. En todos los pacientes que presentaron trombosis bajo tratamiento anticoagulante el INR se encontró debajo del rango terapéutico. Uno de los eventos de trombosis sucedió con trombocitopenia grave. En el análisis univariado para determinar los factores de riesgo para trombosis se encontró el sexo masculino, RR 1.472 (IC 95% 1.023-2.118, $p < 0.022$). El resto de los factores analizados que se muestran en la tabla 2 no se encontraron significativos. **En la tabla 4 se describen las características de los eventos trombóticos**

Tabla 3. Análisis de los factores de riesgo para retrombosis.

Variable	RIESGO RELATIVO (95% IC).	P
Masculino	1.472 (1.023-2.118)	0.022
Tabaquismo positivo.	0.741 (0.593-0.926)	0.070

Variable	RIESGO RELATIVO (95% IC).	P
Trombocitopenia inmunológica.	1.225 (0.851-1.763)	0.210
Anticuerpos aCL IgG positivos.	0.926 (0.691-1.240)	0.485
Anticuerpos aCL IgM positivos.	0.904 (0.662-1.234)	0.427
Anticuerpos aB2GPI IgG positivos.	1.163 (0.825)	0.348
Anticuerpos aB2GPI IgM positivos.	1.412 (1.092-1.825)	0.081
AL positivo.	1.307 (0.966-1.768).	0.111
Triple positivos.	1.253 (0.765-2.051)	0.287
Anticoagulado.	0.911 (0.506-1.638)	0.574
Suspender anticoagulación.	1.556 (0.808-2.995)	0.086
INR menor al terapéutico	2.2 (1.152-4.203)	0.269
Aspirina	0.792 (0.600-1.046)	0.139
Plaquetas menos 50 mil	0.776 (0.583-1.032)	0.108
Cirugía previa.	0.750 (0.606-0.929)	0.094
Movilidad disminuida.	0.856 (0.650-1.126)	0.328
Sepsis	1.111 (0.722-1.710)	0.426
IMC > 30	1.152 (0.829-1.599)	0.317
Cáncer activo	0.811 (0.694)	0.816
Falla renal	1.243 (0.551-2.806)	0.467
Estancia en terapia intensiva	0.806 (0.686-0.946)	0.661
Cirugía abdominal	0.750 (0.606-0.929)	0.094

Tabla 4. Descripción de las complicaciones trombóticas

Manifestación clínica	Plaquetas	Anticoagulación antes del evento	Suspendió anticoagulación durante el evento	INR
TVP	96	SI	SI, POR SANGRADO MENOR	1.45
TEP	64	SI	NO	1.3
Trombo Intracavitario cardíaco	66	SI	NO	1.8
TEP	86	SI	SI, POR PLAQUETAS < 50 MIL.	1.1
TVP	85	SI	SI, PLAQUETAS < 100 MIL	1.2
EVC	63	NO, DECISION PACIENTE.	NO	1.2
Injerto	84	SI	NO	1.8

En cuanto a las manifestaciones hemorrágicas. La frecuencia de sangrado menor fue de 21.1% (n=8) y de sangrado mayor de 7.9% (n=3), de las cuales 2 ocurrieron por plaquetas menores de 50 mil y 1 por niveles de INR superiores al límite. Ningún evento de sangrado fue fatal. Los factores de riesgo considerados para sangrado menor o mayor fueron: tratamiento con anticoagulantes orales al previo a la hemorragia, aspirina, uso de inhibidor de la bomba de protones (IBP), plaquetas < 50 mil, sangrado mayor previo, falla renal, estancia previa en terapia intensiva, cirugía abdominal, prednisona >60 mg/día o equivalente, así como la presencia de várices esofágicas grandes. Ninguno de éstos fue estadísticamente significativo. Ver tabla 5 y 6. En la tabla 7 se describen las características de los pacientes con manifestaciones hemorrágicas.

Tabla 5. Análisis de factores de riesgo para sangrado mayor.

Variable	RIESGO RELATIVO (95% IC).	P
Masculino	0.961 (0.801-1.154)	0.581
Tabaquismo positivo.	1.177 (9.882-1.570)	0.196
Trombocitopenia inmunológica.	1.118 (0.889-1.407)	0.302
Anticuerpos aCL IgG positivos.	0.877 (0.668-1.152)	0.310
Anticuerpos aCL IgM positivos.	1.167 (0.980-1.389)	0.268

Variable	RIESGO RELATIVO (95% IC).	P
Anticuerpos aB2GPI IgG positivos.	0.905 (0.713-1.149)	0.384
Anticuerpos aB2GPI IgM positivos.	1.143 (0.982-1.329)	0.371
AL positivo.	0.910 (0.730-1.134)	0.373
Triple positivos.	1.044 (0.743-1.466)	0.627
Anticoagulado.	0.797 (0.450-1.412)	0.291
Suspender anticoagulación.	1.123 (0.823-1.534)	0.374
Aspirina	0.978 (0.813-1.117)	0.660
Plaquetas menos 50 mil.	0.970 (0.808-1.164)	0.621
Sepsis	0.900 (0.799-1.014)	0.481
IBP	1.059 (0.878-1.277)	0.500
Sangrado mayor previo	1.453 (0.822-2.567)	0.059
Falla renal	0.914 (0.826-1.012)	0.776
Estancia en UCI	0.917 (0.831-1.012)	0.846
Cirugía abdominal	0.893 (0.785-1.015)	0.388
Prednisona mayor a 60 mg	0.997 (0.820-1.211)	0.735
VEG	0.857 (0.475-1.546)	0.563

grandes
 IBP: Inhibidor de bomba de protones. UCI: Unidad de cuidados intensivos. VEG: Várices esofágicas

Tabla 6. Análisis factores de riesgo para sangrado menor.

Variable	RIESGO RELATIVO (95% IC).	P
Masculino	1.214 (0.853-1.728)	0.230
Tabaquismo positivo.	1.120 (0.748-1.678)	0.422
Trombocitopenia inmunológica.	0.875 (0.639-1.199)	0.365
Anticuerpos aCL IgG positivos.	1.190 (0.812-1.745)	0.344
Anticuerpos aCL IgM	1.145 (0.777-1.689)	0.425

Variable	RIESGO RELATIVO (95% IC).	P
positivos.		
Anticuerpos aB2GPI IgG positivos.	1.163 (0.825-1.640)	0.348
Anticuerpos aB2GPI IgM positivos.	0.982 (0.655-1.473)	0.635
AL positivo.	1.050 (0.741-1.487)	0.559
Triple positivos.	1.382 (0.698-2.733)	0.263
Anticoagulado.	0.944 (0.523-1.706)	0.629
Suspender anticoagulación.	0.907 (0.631-1.305)	0.550
Aspirina	1.126 (0.787-1.612)	0.385
Plaquetas menos 50 mil.	1.091 (0.773-1.540)	0.453
Sepsis	0.876 (0.631-1.216)	0.453
IBP	1.308 (0.929-1.841)	0.116
Sangrado mayor previo	1.219 (0.676-2.198)	0.372
Falla renal	0.771 (0.644-0.924)	0.418
Estancia en terapia intensiva	0.778 (0.653-0.926)	0.619
Cirugía abdominal	0.833 (0.619-1.122)	0.306
Prednisona mayor a 60 mg	1.040 (0.728-1.485)	0.568
VEG	1.071 (0.514-2.234)	0.657

IBP: Inhibidor de bomba de protones. UCI: Unidad de cuidados intensivos. VEG: Várices esofágicas grandes

Tabla 7. Descripción de las manifestaciones hemorrágicas mayores

Manifestación clínica	Plaquetas	Anticoagulación previa al evento	Suspendió anticoagulación	INR
STDA	67 MIL	SI	NO	3.43
STDA	63 MIL	SI	NO	2.5

Manifestación clínica	Plaquetas	Anticoagulación previa al evento	Suspendió anticoagulación	INR
STDB	4 MIL	SI	SI, PLAQUETAS < 50 MIL.	1.25

DISCUSIÓN

El presente estudio describe el tratamiento que reciben los pacientes con SAFP trombótico y trombocitopenia. Todos los pacientes presentaron al menos un episodio de trombosis por lo que todos presentaban indicación para recibir anticoagulación oral de manera indefinida.

Se identificaron 20.6% eventos en los que se suspendió la anticoagulación. El motivo más frecuente fue la trombocitopenia, en especial la trombocitopenia grave en 5 pacientes. Aunque no se encontró asociación estadística, 4 de los 7 pacientes no estaban recibiendo anticoagulación o la suspendieron por trombocitopenia. Es importante también destacar que pacientes que recibían tratamiento anticoagulante y presentaron trombosis el INR se encontró en rangos inferiores al terapéutico. 1 paciente presentó sangrado mayor presentando un INR arriba del terapéutico. Aunque no hubo significancia estadística entre INR y los eventos trombóticos, es lógico pensar que los pacientes deben recibir seguimiento estrecho y ajuste frecuente de la anticoagulación. Ningún paciente presentó trombosis con INR terapéutico.

En estudios previos se ha documentado una reducción en el riesgo de trombosis, en el presente estudio no tuvo significancia estadística, RR 0.776 (IC 95% 0.58-1.032, $p < 0.0108$) No identificamos trombosis en pacientes con plaquetas menores a 50 mil, pero fue el motivo principal para suspender la anticoagulación en los pacientes que posteriormente presentaron trombosis. En cuanto a las complicaciones hemorrágicas la mayoría fueron menores, sin repercusión clínica. Sólo 1 paciente suspendió la anticoagulación por sangrado menor y presentó un evento trombótico. Las complicaciones hemorrágicas mayores fueron 3. De éstas, 2 se relacionaron a plaquetas menores de 50 mil y 1 a INR por arriba del margen terapéutica. Esto indica que puede existir un margen estrecho entre el riesgo de trombosis en límite entre 50 y 100 mil plaquetas o que bien, puede tratarse de un riesgo continuo dependiendo de la cuenta plaquetaria. Este rango en el cual la seguridad y/o el riesgo son mayores aún no se ha definido, y no hay una recomendación precisa al respecto.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran que el reducido número de pacientes con SAFP y que sólo se identificaron 38 eventos de trombocitopenia. Se incluyeron pacientes con otras factores que podían contribuir a la trombocitopenia como sepsis y 3 casos de hipertensión portal secundaria a trombosis de la vena porta. Sin embargo, en la práctica clínica los pacientes pueden tener más de una causa de trombocitopenia y en general eso no modifica el tratamiento. Además ninguna de éstas

características fue estadísticamente significativa en relación a hemorragia, ni trombosis. En nuestro estudio sólo se estudió el período de la trombocitopenia, sin embargo se identificaron pacientes que no estaban anticoagulados por trombocitopenia que en la siguiente visita al médico presentaron trombosis con plaquetas mayores a 100 mil. Esto significa que los pacientes con trombocitopenia necesitan vigilancia estrecha para iniciar la anticoagulación lo antes posible, siempre y cuando no existan contraindicaciones.

Una de las fortalezas de esta investigación, es que incluyó a todos los pacientes con SAFP y trombocitopenia. Consideramos que ésta es una base para realizar estudios futuros con mayor número de individuos, a fin de identificar factores de riesgo para trombosis y hemorragia en este grupo particular de pacientes, que no son tan frecuentes y que; por sus características, tienen amplia variabilidad clínica.

CONCLUSIONES

En esta serie Los pacientes con síndrome de antifosfolípidos primario trombótico y trombocitopenia, tienen mayor riesgo de presentar complicaciones trombóticas que una hemorrágica mayor. Se determinó el sexo masculino como un factor de riesgo independiente para trombosis. El motivo principal para suspender la anticoagulación plaquetas menores a 50 mil y ningún paciente presentó trombosis debajo de esta cifra. Todos los pacientes que recibían anticoagulación y presentaron trombosis tenían plaquetas entre 50 y 100 mil pero con INR inferior a la meta. Se recomienda anticoagular a los pacientes con plaquetas mayores a 50 mil con vigilancia estrecha y con cuentas menores debe tenerse precaución por el riesgo de hemorragia.

REFERENCIAS

1. Atsumil T, Furukawa S, Amengual O, Koike T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus* 2005; 14: 499–504.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi D, et al. International consensus statement on an update of the preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4: 295–306
3. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in SLE. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68: 353-365.
4. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–27.
5. Cuadrado M, Mujic F, Munoz E, Khamashta M, Hughes G. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 194–6.
6. Diz-Ku`c,u`kkaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood* 2001; 98: 1760–1764.
7. Leuzzi RA, Davis GH, Cowchock FS, Murphy S, Vernick JJ. Management of immune thrombocytopenic purpura associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 197–200.
8. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. The italian registry of antiphospholipid antibodies. *Haematologica* 1997; 82:101-105
9. Krause I, Blank M, Fraser A, Lorber M, Stojanovich L, Rovensky J, et al. The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2005; 210: 749–754.
10. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-1832.

11. Lechner K, Pabinger-Fasching I. Lupus anticoagulants and thrombosis. A study of 25 cases and review of the literature. *Haemostasis* 1985; 15: 254–262.
12. Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 152–184.
13. Bick R, Baker W. Treatment Options for Patients Who Have Antiphospholipid Syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 145–153.
14. Wittkowsky A, Downing J, Blackburn J, Nutescu E. Warfarin-related outcomes in patients with antiphospholipid antibody syndrome managed in an anticoagulation clinic. *Thrombosis and Haemostasis* 2006; 96: 137 – 141.
15. Nieto Ja, Solano R, Ruiz-Ribo MD; et al Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1216–22.
16. Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome: pathophysiology, clinical relevance and treatment. *Ann Med Interne* 1996; 147: 24–7.
17. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M, The Hematologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. *Blood Reviews* 2008; 22: 187–194.
18. Artim-Esen B, Diz-Küçükaya R y İnanç M. The Significance and Management of Thrombocytopenia in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 14. doi: 10.1007/s11926-014-0494-8.
19. Myat Tun Lin Nyo & Asgar Ali Kalla. Thrombocytopenia and thrombosis: a double-edged sword. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 587–590.
20. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 64: 2677–2686.