



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO:
MANEJO FARMACOLÓGICO PREVIO Y POSTERIOR A
UNA EXTRACCIÓN DENTAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

EMILIA LISSET ALONSO COBOS

TUTOR: C.D. OSCAR HERMOSILLO MORALES

ASESORA: Mtra. MARÍA TERESA ESPINOSA MELÉNDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

“No esforzarse hacia el placer sino encontrar el propio placer en el esfuerzo mismo, es el secreto de mi felicidad.” -André Gide.

A mi abuela Emelia, fuiste un ejemplo invaluable en todos los sentidos, tu amor, tu paciencia, tu sencillez, tus enseñanzas en donde quiera que te encuentres siempre estarás en mi corazón.

A mi pareja Julio César por tu apoyo incondicional, horas de desvelo, por tus valiosos consejos vivenciales, por todo tu amor.

A mi asesora Mtra. María Teresa Espinosa con todo mi respeto y admiración por ser una gran guía, por sus conocimientos y tiempo.

A mis amigos, Angel, Oscar, Javier, por estar siempre en momentos clave.

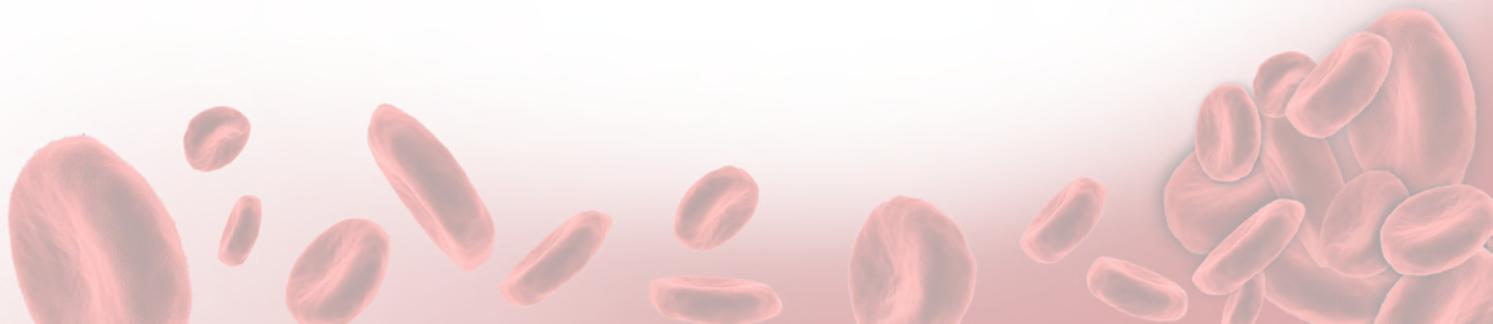
A todas aquellas personas que de alguna manera formaron parte de esta etapa y que de la misma manera son muy importantes. Gracias.

Emilia Lisset Alonso Cobos.

Índice

ÍNDICE

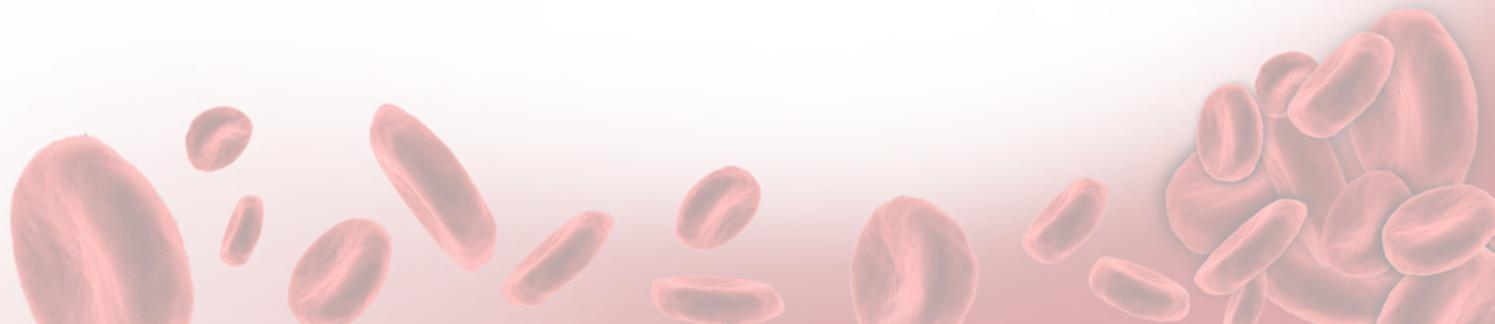
1. INTRODUCCIÓN	6
2. PROPÓSITO	8
3. OBJETIVOS	9
4. ANTECEDENTES	10
5. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO	14
6. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO	17
• <i>Anticoagulante lúpico</i>	19
• <i>Anticuerpos anticardiopina</i>	21
• <i>Anticuerpos anti β glicoproteína I</i>	23
7. ANTÍGENOS ESPECÍFICOS DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO	26
8. EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO	27
9. ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO	30
10. CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO	36
11. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	38
12. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO	43
• <i>Criterios clínicos</i>	47
• <i>Criterios de laboratorio</i>	48
13. TRATAMIENTO	49
14. WARFARINA	54
• <i>Aspectos químicos y farmacocinética</i>	56
• <i>Mecanismos de acción</i>	58
• <i>Toxicidad</i>	60
• <i>Administración y dosis</i>	62
• <i>Reversión de la acción de la warfarina</i>	64



Índice

ÍNDICE

15. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	65
• <i>Factores que potencian el efecto anticoagulante</i>	66
• <i>Factores que antagonizan el efecto anticoagulante</i>	69
• <i>Principales fármacos que potencian el efecto anticoagulante</i>	70
• <i>Principales fármacos que reducen el efecto anticoagulante</i>	73
• <i>Fármacos que interfieren con mayor constancia</i>	75
• <i>Fármacos que interfieren de forma inconstante</i>	76
• <i>Fármacos que no interfieren de forma importante</i>	78
16. HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR	82
• <i>Aspectos químicos y farmacocinética</i>	84
• <i>Mecanismos de acción</i>	86
• <i>Toxicidad</i>	88
• <i>Administración y dosis</i>	91
• <i>Reversión de la acción de la heparina</i>	92
17. MANEJO PREQUIRÚRGICO	93
18. MEDIOS HEMOSTÁTICOS	99
19. MANEJO POSTQUIRÚRGICO	107
20. CONCLUSIONES	109
21. ACRÓNIMOS	112
22. BIBLIOGRAFÍA	114
23. GLOSARIO	118
24. ANEXOS	120



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (**SAAF**) constituye una enfermedad trombótica, autoinmune sistémica adquirida, que se caracteriza por la asociación de trombosis vascular venosa y/o arterial en vasos de cualquier calibre, aborto o pérdida fetal recurrente, alteraciones hematológicas (trombocitopenia o anemia hemolítica) y presencia de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípido circulantes (anticuerpos anticardiolipina **IgG** o **IgM**, anticoagulante lúpico o anti- β 2 glicoproteína I), los cuales son detectados mediante pruebas coagulométricas dependientes de fosfolípidos para anticoagulante lúpico e inmunológicas de fase sólida (**ELISA** y radioinmunoensayo).

Este síndrome, afecta predominantemente a mujeres (80%), entre los 20 y 40 años y se denomina primario cuando no se asocia a ninguna enfermedad subyacente o secundario cuando se asocia a otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes sistémicas, fundamentalmente a lupus eritematoso sistémico (30-40%).

De acuerdo a criterios de clasificación, el síndrome de anticuerpos antifosfolípido se define con base en la presencia de al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio.

El curso clínico del paciente con **SAAF** primario, es crónico e impredecible, observándose afectación multiorgánica durante los primeros años de la enfermedad. En la población latinoamericana la prevalencia de las principales manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico, incluyen: *livedo reticularis* (32%), trombosis venosa profunda en miembros pélvicos (31%), trombocitopenia (27%), migraña (25%), anemia hemolítica (19%), úlceras cutáneas (14%) amaurosis fugaz (14%), enfermedad vascular cerebral (10%), microtrombosis pulmonar (7%) y embolismo pulmonar (5%).

INTRODUCCIÓN.

Una vez que el paciente es diagnosticado, la terapia anticoagulante puede ser administrada por un tiempo indefinido, ya que la interrupción de ésta conlleva a un riesgo muy elevado de recurrencia trombótica, aunque por supuesto esto se determina de manera individualizada de acuerdo al perfil de riesgo de cada individuo.

PROPÓSITO

PROPÓSITO

En el presente documento, se proporcionan recomendaciones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia científica disponible, respecto al uso profiláctico y terapéutico más eficaz y seguro en los pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de anticuerpos antifosfolípido, en un procedimiento dental menor, tal como una extracción dental, con el fin de reducir la variabilidad de la práctica clínica respecto al manejo, control y seguimiento farmacológico de este grupo de pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

- Definir las conductas profiláctica y terapéutica más apropiadas al tratar a un paciente con síndrome de anticuerpos antifosfolípido en una cirugía dental menor como una extracción dental.
- Definir la duración óptima del tratamiento anticoagulante previo y posterior a una extracción dental.
- Establecer el momento oportuno para suspender y modificar el anticoagulante oral previo y posterior a una extracción dental en el paciente con anticuerpos antifosfolípido.
- Hacer una revisión bibliográfica para establecer los parámetros para referir a un paciente con síndrome de anticuerpos antifosfolípido en caso de ser necesario.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

En 1907 Wasserman desarrolló una prueba serológica para el diagnóstico de sífilis, utilizando como antígeno **Fs** (fosfolípidos) de extractos salinos de hígado de fetos con sífilis congénita. En 1941 Pangborn demostró que el antígeno en la prueba serológica mencionada, para sífilis, era un fosfolípido aniónico al que llamó “cardiolipina” (identificado luego como difosfatidil glicerol) ^[1] porque se aisló de corazón de bovinos ^[2].

Moore y Mohr en 1952, describen que los pacientes con **LES** (lupus eritematoso sistémico) tuvieron una prueba serológica positiva persistente para sífilis¹, en ausencia de infección.

Al mismo tiempo, Conley y Hartmann describieron dos casos de pacientes con lupus eritematoso sistémico (**LES**) que presentaban un resultado falso positivo para el **VDRL** (*Venereal Disease Research Laboratory*, Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas), trastornos de la coagulación y fenómenos hemorrágicos, hallazgos que fueron atribuidos a un “anticoagulante circulante”. Posteriormente se encontró que la actividad de este “anticoagulante” podía ser neutralizada *in vitro* por la cardiolipina presente en el **VDRL**, hecho que proporcionaba evidencias de que este “inhibidor de la coagulación” era probablemente un anticuerpo dirigido contra fosfolípidos.

Bowie en 1963 describe la asociación de este factor anticoagulante (**aCL**, anticardiolipina) con trombosis y diez años más tarde, Feinstein y Rapaport usaron el término anticoagulante lúpico para el inhibidor de la coagulación *in vitro*.

¹ Infección crónica de transmisión sexual producida por la bacteria espiroqueta *Treponema pallidum*, infecta el área genital, los labios, la boca o el ano y afecta tanto a los hombres como a mujeres.

Sin embargo “anticoagulante lúpico” resultó ser un nombre inapropiado, ya que induce trombosis *in vivo* y también se produce en una variedad de condiciones no relacionadas con **LES**, en otras enfermedades autoinmunes, y en pacientes que reciben medicamentos como procainamida (antiarrítmico clase 1, bloqueador de los conductos de sodio) y la clorpromazina (neuroléptico, antipsicótico), en niños con infecciones virales agudas recientes, en pacientes con infección por **VIH** (Virus de Inmunosuficiencia Adquirida) y en pacientes con inexplicable trombosis venosa o arterial. Posteriormente, pruebas crónicas falsas positivas para la sífilis se asociaron con trombosis arterial y trombocitopenia, mientras que el **AL** (anticoagulante lúpico) y los **AAF** se asocian con abortos recurrentes.

En 1985, un enzimoimmuno ensayo **ELISA** (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas) fue descrito para la detección de los anticuerpos anticardiolipina **IgG**, **IgM** e **IgA**, utilizando como antígeno el fosfolípido en fase sólida, lo cual confiere una sensibilidad muy superior a la del **VDRL**^[3]. Estos anticuerpos se asociaron con trombosis arterial o venosa, muerte fetal, trombocitopenia de origen periférico y abortos recurrentes que conducen a la descripción, en 1986 del llamado “síndrome de anticuerpos anticardiolipina” de Hughes^[2].

Este síndrome fue rebautizado como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (**SAAF**) en 1987 debido a la presencia de **AAF**, sobre todo “anticoagulante lúpico” con actividad antiprotrombina, que se diferenciaba de **aCL** en pacientes con eventos trombóticos similares^[3].

Para complicar más la situación, los **AAF** pueden ser detectados en ausencia de morbilidad o trombosis durante el embarazo, en el curso de enfermedades infecciosas, durante los tratamientos con una variedad de drogas, e incluso en individuos sanos^[2].

En 1988 Donato Alarcón-Segovia describió el síndrome antifosfolípidos primario en un grupo de pacientes que presentaban los hallazgos clínicos mencionados asociados a la presencia de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico o **VDRL** falso positivo y en los cuales no existían criterios diagnósticos para **LES** u otras enfermedades del colágeno; se establece entonces una diferencia entre estos pacientes y aquéllos con síndrome de anticuerpos antifosfolípido secundario, asociado principalmente al **LES**. Aun cuando las manifestaciones clínicas en la forma primaria y secundaria del **SAAF** son similares en lo que concierne a los fenómenos trombóticos y la pérdida fetal, es más frecuente encontrar afección de las válvulas del corazón en la forma secundaria, además de los hallazgos propios de las enfermedades del tejido conectivo tales como anemia hemolítica, linfopenia² e hipocomplementemia,³ entre otros^[4].

Una forma clínica distinta del **SAAF**, el síndrome de anticuerpos antifosfolípido catastrófico (**SAAFC**), se caracteriza por un comienzo agresivo de fallo multiorgánico con insuficiencia renal, pulmonar, cerebral, cardíaca, insuficiencia gastrointestinal, hematológica o cutánea trombótica^[3].

En 1999 se realizan los criterios diagnósticos oficiales de **SAAF** (Criterios de Sapporo) que posteriormente se modifican en 2006^[5].

Las investigaciones posteriores han revelado que los anticuerpos **aCL** en la mayoría de los pacientes con **SAAF**, no se unían directamente a cardiolipina sino a una proteína plasmática que se unía a fosfolípidos, la β 2-glicoproteína I (**β 2GP-I**). Actualmente se sabe que la **aCL** requiere un cofactor plasmático para actuar, que puede ser protrombina o β 2-glicoproteína I^[6].

² Disminución del número de linfocitos en sangre periférica por debajo de 1000/ μ l, indica en la mayor parte de los casos disminución de linfocitos T, causada habitualmente por inmunodeficiencias celulares.

³ Disminución de globulina presente en el suero sanguíneo; el complemento está compuesto de 11 fracciones (que constituyen el sistema complementario) numeradas de C'1 a C'9 - estando el C'1 dividido en 3 subfracciones C'1q, C'1r y C'1s. La fracción C'3 es la más importante. El complemento es un factor no específico que interviene en las reacciones inmunológicas por las propiedades neutralizadoras o destructoras, solamente cuando un anticuerpo específico, el sensibilizante, se fija sobre el antígeno.

ANTECEDENTES.

El principal objetivo antigénico de los **AAF** es **β 2GP-I** que se une a fosfolípidos aniónicos⁴, que es una proteína plasmática de 50 kDa compuesto de cinco módulos de proteína del complemento de control, que se denominan dominios del I al V. El **β 2GP-I** tiene un dominio rico en lisina en la región terminal C del dominio V, responsable de la unión de fosfolípidos aniónicos, pero carece de dominio intracelular. Al mismo tiempo, se demostró que el anticuerpo lúpico constituye un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos también contra fosfolípidos unidos a proteínas con mayor frecuencia **β 2GP-I** y protrombina^[2].



⁴Son cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico, tienen la capacidad de ligar los AAF a diferencia de los fosfolípidos neutros.

ANTICUERPOS

ANTIFOSFOLÍPIDO

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas⁵ (**Ig**), principalmente **IgG**⁶, **IgM**⁷ e **IgA**⁸ que se unen al complejo formado por fosfolípidos aniónicos, principalmente cardiolipina, y las proteínas plasmáticas que se unen a los fosfolípidos. Estas proteínas son, β 2-glicoproteína I (**β 2GP-I**)^[7] (miembro de la familia de proteínas de control del complemento)^[8], y protrombina, aunque otros anticuerpos blanco son la proteína C, proteína S, anexina, antitrombina III, y otros^[7]. Los anticuerpos antifosfolípidos conducen a la trombosis al disputar la función de la proteína en el proceso de coagulación y actúan directamente sobre el endotelio vascular y el sistema inmunológico. Algunos anticuerpos pueden unirse directamente a los fosfolípidos, sin la necesidad de las proteínas plasmáticas, por lo general en situaciones tales como el consumo de drogas, infección y enfermedad neoplásica, que no están asociados a fenómenos trombóticos ^[7].

Históricamente se ha utilizado el término **AAF** para describir a los anticuerpos que se unen a la carga negativa, superficie determinada de fosfolípidos en un inmunoensayo, normalmente cardiolipina, y los anticuerpos que prolongan el tiempo de coagulación del plasma en los ensayos de coagulación dependientes de fosfolípidos^[8], este alargamiento no se corrige mediante la adición de plasma normal en el sistema de detección^[2]: “anticardiolipina” y “anticoagulante lúpico”, respectivamente. Pero algunos **AAF** reconocen otras proteínas de unión de fosfolípidos, tales como la protrombina y la proteína C. Los **AAF** representan una familia de anticuerpos y sólo una proporción se asocia a un síndrome de trombofilia^[8].

⁵ Conjunto de glucoproteínas producidas por varios elementos de la serie linfocitaria B, capaces de reconocer y unirse de forma no covalente pero específica con los antígenos.

⁶ Corresponde a la segunda línea de defensa, es decir que esta es la respuesta que sigue a contactos posteriores con un antígeno determinado.

⁷ Primera inmunoglobulina que aparece en la respuesta inmune y el anticuerpo predominante en la respuesta inmune primaria.

⁸ Principal anticuerpo presente en las mucosas del organismo, impide el ataque de las superficies epiteliales por bacterias y virus.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO.

Los resultados recientes han aclarado la naturaleza de los principales **AAF** trombofílicos y estos parecen estar dirigidos hacia epítomos específicos de β 2-glicoproteína I.

La β 2-glicoproteína I tiene 5 dominios incorporando **CCP** (complemento proteico de control). Los 4 primeros se repiten regularmente. El quinto (dominio 5) es más grande e incorpora un conjunto de aminoácidos cargados positivamente que representan las propiedades de fosfolípidos unidos a proteínas plasmáticas.

Los **AAF** que se unen a varios epítomos⁹ β 2-glicoproteína I han sido reportados, pero parece que los que están asociados con una propensión a la trombosis se unen a un epítomo específico en torno a los aminoácidos Gly40 de Arg43 en **CCP1** (dominio 1). Estas y otras observaciones recientes han llevado a la hipótesis de que la unión de la proteína a fosfolípidos con carga negativa, a través de **CCP1**, la hace altamente inmunogénica por la generación mejorada del epítomo críptico¹⁰ a través del procesamiento de antígenos en las células presentadoras de antígeno.

Es sólo después de la unión a fosfolípidos que la β 2-glicoproteína I se puede presentar con éxito hacia los clones autorreactivos¹¹, facilitando la generación de autoanticuerpos. Sin embargo, estos anticuerpos contra el dominio 5 no son patógenos y se postula que, en algunos casos, el proceso de difusión de epítomo conduce a la extensión de la reactividad de los autoanticuerpos del dominio 1. Los autoanticuerpos resultantes son protrombóticos y probablemente subyacen en la mayoría de los casos de **SAAF**^[8].

⁹ Sitio o parte de la molécula de un antígeno capaz de provocar respuesta inmunológica.

¹⁰También llamado neoepítomo, son regiones antigénicas que aparecen una vez la molécula ha sido desnaturalizada, pero que no existen en la molécula original.

¹¹Linfocitos T que se unen a proteínas de histocompatibilidad que a su vez reconocen estructuras propias de las células, estos linfocitos son eliminados y quedan los que no reconocen a la propia célula. Si estos linfocitos siguieran ocasionarían daños a las células (enfermedades autoinmunes).

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO.

Se pueden detectar en el laboratorio de 2 formas: a) por la interferencia con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos: anticoagulante lúpico (**AL**), o b) por la técnica de **ELISA**. El segundo tipo nos permite detectar anticuerpos dirigidos a los fosfolípidos del plasma, complejo de proteínas mediante el uso de los fosfolípidos como un antígeno (principalmente cardiolipina): anticuerpos anticardiolipina (**aCL**), o directamente a través de extractos purificados de proteína como antígeno (principalmente **β 2GP-I**): anticuerpos anti- **β 2GP-I**^[7] (Ver Anexo 1).

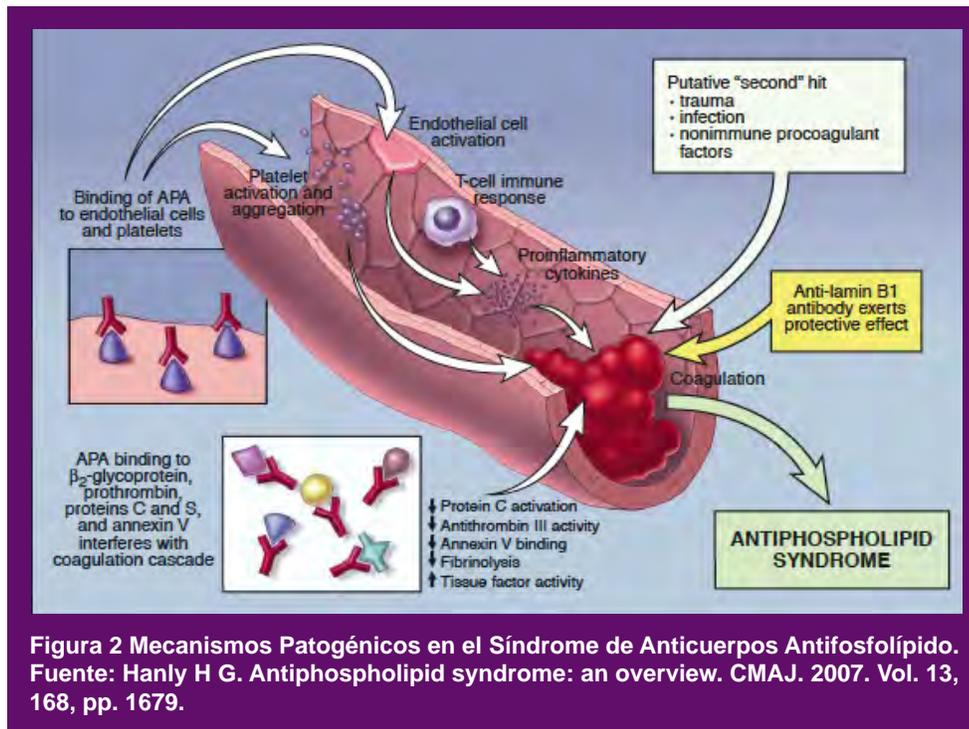


Figura 2 Mecanismos Patogénicos en el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido. Fuente: Hanly H G. Antiphospholipid syndrome: an overview. CMAJ. 2007. Vol. 13, 168, pp. 1679.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

La diversidad de estudios realizados para comprender mejor este síndrome ha permitido llegar a las siguientes conclusiones:

• Los **AAF** son una familia de inmunoglobulinas (**IgG**, **IgM**, **IgA** o mezclas), que inicialmente se pensaba estaban dirigidos contra fosfolípidos aniónicos; sin embargo, actualmente se sabe que tienen afinidad por los complejos formados por fosfolípidos-proteínas. (Ver Tabla 1)

Tabla 1 ALGUNOS ANTICUERPOS RELACIONADOS AL SAAF.^[1]

Anticuerpos antifosfolípido.
1. Anticoagulante lúpico (AL).
2. Anticuerpos responsables de pruebas comunes falso-positivas para la sífilis.
3. Anticuerpos anticardioplipina.
4. Anticuerpos específicos a fosfolípidos aniónicos: <ul style="list-style-type: none">• Anti-fosfatidil serina.• Anti-ácido fosfatídico.• Anti-fosfatidilinositol.
5. Anticuerpos específicos a fosfolípidos neutros. <ul style="list-style-type: none">• Anti-fosfatidiletanolamina.
6. Anticuerpos antimitocondriales tipo M5.
7. Anticuerpos a célula endotelial.
8. Anticuerpos anti β2GP-I libre de fosfolípido.

• Existen varios tipos de anticuerpos con algunas ligaduras relacionadas con fosfolípidos, algunos considerados como “verdaderos” **AAF**, denominados así por estar presentes en el suero de pacientes con sífilis y que no requieren cofactores proteicos para su reactividad *in vitro*. Los verdaderos **AAF** son también aquellos que reaccionan con la fosfatidilcolina (**PTC**), incluyendo aquellos que se unen a los eritrocitos tratados con bromelina, como también aquellos **AAF** que circulan de forma “escondida” en el suero normal, pero que son descubiertos por inactivación por calor, y se conoce que reaccionan con fosfolípidos en ausencia de **β2GP-I**.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

•Otros autoanticuerpos que efectivamente son los más frecuentemente estudiados y son “pseudo” **AAF**. Éstos requieren un cofactor proteico para su detección *in vitro*, y en el menor de los casos de **β2GP-I**, se ha observado que su epítipo está presente sobre la proteína adecuada y no sobre el fosfolípido.

•Un tercer grupo de anticuerpos relacionados son aquéllos dirigidos a los cofactores proteicos en ausencia de fosfolípidos. Datos recientes sugieren que el epítipo reconocido en este último grupo es diferente al neoepítipo reconocido para los anticuerpos puramente anticardiolipina^[1]. (Ver Tabla 2)

Tabla 2

CLASIFICACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO. ^[1]
Anticuerpos antifosfolípido verdaderos. <ol style="list-style-type: none">1. IgM aPTC en todas las muestras de ratón.2. IgM aPTC en casos de anemia hemolítica autoinmune humana.3. aCL en sífilis.4. aCL monoclonales de humanos.
Pseudo anticuerpos antifosfolípido. <ol style="list-style-type: none">1. aCL en enfermedades humanas autoinmunes.2. Algunos anticoagulantes lúpicos.3. Anti-fosfatidiletanolamina.
Anticuerpos anticofactor. <ol style="list-style-type: none">1. Anti β2GP-I.2. Antiprotrombina (anticoagulantes lúpicos).

Anticoagulante lúpico

El anticoagulante lúpico fue descrito por primera vez en la década de 1950, cuando se describió que dos pacientes con lupus eritematoso sistémico presentaban un defecto en la sangre *in vitro* caracterizado por un tiempo de coagulación prolongado. Este defecto de la coagulación no podría ser corregido mezclando la sangre del paciente con sangre normal, lo que descarta las deficiencias de factores de coagulación y apunta en la dirección de un inhibidor. Informes posteriores confirmaron que el inhibidor en cuestión era un anticuerpo de tipo **IgG** o **IgM**.

Pronto se reconoció que todas las pruebas de coagulación con anticoagulantes lúpicos que podrían ser detectados fueron fosfolípido dependientes. Los ensayos que pasaban por alto la necesidad de fosfolípidos, tales como aquellos en los que la protrombina se convierte directamente en trombina por un veneno de serpiente (por ejemplo, el tiempo de ecarina), no se prolonga en la presencia de anticoagulante lúpico. Otra observación importante es que el defecto de la coagulación causado por el anticoagulante lúpico estaba ausente cuando las plaquetas se utilizan como fuente de fosfolípidos.

Esto llevó a la introducción de los fosfolípidos en ensayos de confirmación de anticoagulante lúpico. Basándose en estas observaciones, el concepto actual de anticoagulante lúpico es que son anticuerpos, la mayoría de la clase **IgG** e **IgM**, que compiten con los factores de coagulación vitamina *K* dependientes de los puntos de unión en las superficies de fosfolípidos con carga negativa, lo que dificulta la reacción de coagulación^[10], puede llevar a una confusión en cuanto a su naturaleza pro o anti coagulante. El anticoagulante lúpico es un agente protrombótico, debido a que la presencia de este anticuerpo produce la precipitación y formación de trombos *in vivo*.

Anticoagulantes lúpicos.

Su nombre deriva de sus propiedades *in vitro*, debido a que en pruebas de laboratorio produce un aumento en la tromboplastina parcial. *In vivo*, interactúa con la membrana de las plaquetas provocando aumento en la adhesión y la agregación de éstas, teniendo así sus características protrombóticas^[11].

En la clínica, se genera un fenómeno producido por anticuerpos específicos para las fosfolipoproteínas o componentes lipídicos de los factores de la coagulación que se encuentra en pacientes con lupus eritematoso y síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario. Consiste en un aumento del tiempo de tromboplastina parcial y se asocia con trombosis arterial y venosa, pérdida fetal y trombocitopenia^{12 [11]}.



Figura 3: Glóbulos rojos y antígenos.
Fuente: Banco de imágenes Shutterstock images

¹²Trastorno en el cual hay un recuento plaquetario anormalmente bajo, es inferior a 100.000/mm³.

Anticuerpos anticardiolipina

Los anticuerpos anticardiolipina (**aCL**) son anticuerpos generalmente dirigidos contra la cardiolipina y se encuentran en diversas enfermedades como la sífilis, el síndrome antifosfolípido, vasculitis crónica, insuficiencia vertebrobasilar, síndrome de Behçet¹³, aborto espontáneo idiopático y lupus eritematoso sistémico (**LES**). Son un tipo de anticuerpo antimitocondrial. En **LES**, los anticuerpos anti-DNA y anticardiolipina actúan independientemente. En la artritis reumatoide con esclerosis sistémica (esclerodermia¹⁴) estos anticuerpos pueden actuar en dos enfermedades al mismo tiempo. Los anticuerpos anticardiolipina se pueden clasificar de dos maneras.

Anticuerpo

- Como **IgM, IgG o IgA**
- Como β 2-glicoproteína dependiente o independiente
- En síndrome autoinmune **aCL** hay β 2 glicoproteínas dependientes.
- En sífilis, los anticuerpos **aCL** son β -2 glicoproteína independientes y pueden ser identificados mediante **VDRL**.

Los anticuerpos anticardiolipina se asocian con la formación de coágulos de sangre (trombosis) dentro de condiciones autoinmunes.

En la década de 1950, los falsos positivos transitorios serológicos para sífilis ya eran conocidos por estar asociados con otros, es decir, infecciones no sifilíticas. De hecho, la serología positiva anticardiolipina no se encuentra sólo en la sífilis, pronto también se encontró en otras infecciones agudas. Estas infecciones relacionadas con anticuerpos anticardiolipina se cree que son transitorias, en paralelo con la naturaleza transitoria de la serología para sífilis falso positivo de origen infeccioso.

¹³ Enfermedad reumática crónica que causa inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) de causa desconocida, que puede afectar a casi cualquier parte del organismo (distribución generalizada o sistémica).

¹⁴ Enfermedad del tejido conectivo difuso caracterizada por cambios en la piel, vasos sanguíneos, músculos esqueléticos y órganos internos.

Anticuerpos anticardiolipina.

El ensayo anticardiolipina original utiliza un sistema de detección con radio marcado de anticuerpos antihumanos. En los próximos años, el ensayo anticardiolipina evolucionara a un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (**ELISA**) y se ha descubierto que la dilución de la muestra de suero bovino mejora significativamente el rendimiento del ensayo. Ahora sabemos que el constituyente responsable de suero bovino es β 2-glicoproteína I. La importancia del papel de la β 2-glicoproteína I fue reconocida de inmediato y como consecuencia de los criterios de clasificación original para el síndrome de anticuerpos antifosfolípido contenía una declaración de que todos los anticuerpos anticardiolipina deben ser β 2-glicoproteína I dependientes. Esta declaración fue omitida en la actualización de Sídney, probablemente debido a que β 2-glicoproteína I dependiente es muy difícil de probar.

Para excluir la clasificación de los pacientes con infección relacionada con los anticuerpos anticardiolipina “transitoria” que tienen el síndrome de anticuerpos antifosfolípido, los criterios de inclusión para el estado definido del síndrome antifosfolípido sólo debe considerarse cuando se detecta la positividad del **aCL** en dos ocasiones, con un intervalo mínimo arbitrario de doce semanas^[10].

Anticuerpos Anti- β 2-glicoproteína I

Uno de los mayores avances en la investigación del síndrome de anticuerpos antifosfolípido fue el descubrimiento de que los anticuerpos anticardiolipina no iban dirigidos contra cardiolipina en sí, sino contra una proteína conocida como β 2-glicoproteína I^[10].

La **β 2GP-I** es el principal antígeno en **SAAF**; corresponde a una proteína plasmática que circula en bajas concentraciones, cuyo rol fisiológico no está completamente dilucidado; posiblemente posee propiedades anticoagulantes, pues se ha visto que en condiciones de apoptosis¹⁵ esta proteína junto a otros antígenos se concentran sobre los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares expuestas e inhiben las consecuencias no deseadas de la exposición de superficies cargadas negativamente a componentes sanguíneos^[5].

La β 2-glicoproteína I es una proteína plasmática con un peso molecular de aproximadamente 50 kDa que consta de cinco tipos de complementos o dominios de sushi que se repiten ^[10]. (Ver Figura 4)

Está constituida por 326 aminoácidos que se organizan en cinco dominios (*DI-DV*); el dominio *V* está constituido por una mayor cantidad de aminoácidos que forman un *loop* hidrofílico por medio del cual se une a fosfolípidos aniónicos. El dominio *I* tiene un parche hidrofílico que es altamente inmunogénico.

La unión de **AAF** a **β 2GP-I** es de baja afinidad; cuando la **β 2GP-I** se une a fosfolípidos aniónicos se induce un cambio conformacional, revelando epítomos críticos, lo que permite la unión de **AAF** de alta afinidad.

¹⁵Muerte celular, que está regulada genéticamente.

Anticuerpos Anti- β 2-glicoproteína I.

Al igual que otros **AAF**, los anticuerpos anti- **β 2GP-I** son bastante heterogéneos y no todos se relacionan a trombosis. Los cinco dominios de **β 2GP-I** son epítomos de anti- **β 2GP-I**, pero la mayoría de los estudios evidencian la importancia clínica de los que se unen al dominio *I*, particularmente al epítomo Gly40-Arg43^[5].

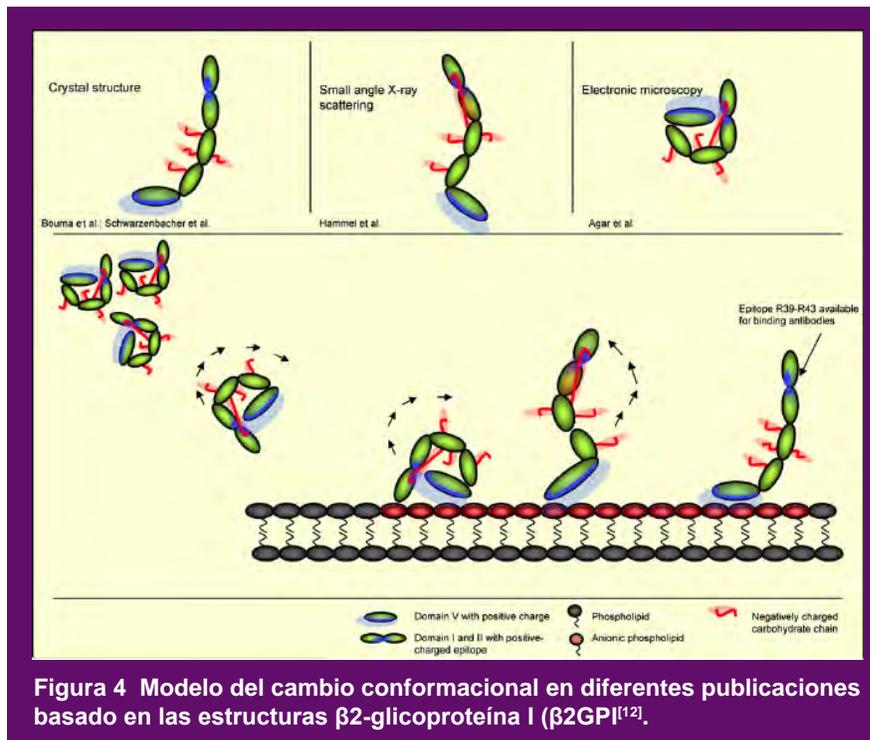


Figura 4 Modelo del cambio conformacional en diferentes publicaciones basado en las estructuras β 2-glicoproteína I (β 2GP-I)^[12].

Curiosamente, con pequeñas dispersiones de rayos X, β 2GP-I se encontró en una conformación en forma de S, con una cadena de hidratos de carbono en la parte superior de la interfaz entre los dominios *I* y *II*. Agar et al. ha descubierto recientemente una forma circular de β 2GP-I en ausencia de fosfolípidos aniónicos en la aplicación de microscopía electrónica. Esta conformación circular se podría transformar en una forma de anzuelo como mediante la adición de fosfolípidos aniónicos a la preparación β 2GP-I. Puede ser la hipótesis de que las tres conformaciones existen en el cuerpo humano. En base a esta hipótesis, un modelo puede ser diseñado en el que β 2GP-I existe en una conformación circular en la solución. A pesar del dominio *V* y los dominios *I* y *II* tienen una superficie predominantemente de carga positiva, que pueden interactuar debido al hecho de que una cadena de hidratos de carbono negativo se encuentra en el medio y sirve como una especie de pegamento. Tras la unión a fosfolípidos, las transiciones β 2GP-I de una conformación circular en una conformación en forma de S. Esta conformación se basa en el hecho de que tanto la superficie (fosfolípidos aniónicos) y los hidratos de carbono en la parte superior de los dominios *I* y *II* tienen una carga negativa, causando así que los dominios *I* y *II* se disocien del dominio *V*, que tiene una mayor afinidad por fosfolípidos. Posteriormente, se erige toda la molécula, lo que hace al epítomo arginina 39-arginina 43 disponible para reaccionar con anticuerpos antidominio *I*.

Anticuerpos Anti- β 2-glicoproteína I.

Tras el descubrimiento de la función de cofactor de la β 2 glicoproteína I de anticuerpos anticardiolipina, los ensayos para detectar anticuerpos contra β 2-glicoproteína I directamente inmovilizados se desarrollaron rápidamente. Fueron incluidos en los criterios de clasificación para el síndrome de anticuerpos antifosfolípido desde 2006. El anticuerpo directo anti- β 2-glicoproteína I **ELISA** se pensaba que era mucho más específica para los anticuerpos antifosfolípidos relevantes que la prueba de anticardiolipina. El ensayo anticardiolipina ha tenido problemas importantes con los anticuerpos relacionados con las infecciones anticardiolipina, que se pensaba que eran β 2-glicoproteína I independiente. Pronto se descubrió, sin embargo, que los anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I se encuentran con frecuencia en las enfermedades infecciosas^[10]. (Ver Figura 5)

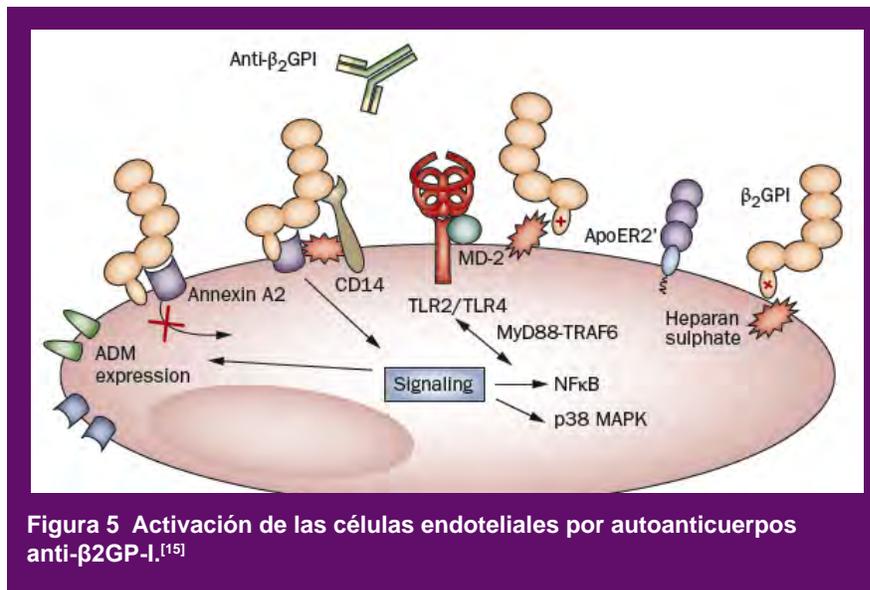


Figura 5 Activación de las células endoteliales por autoanticuerpos anti- β 2GP-I.^[15]

Los AAF reaccionan con β 2GP-I expresadas en la membrana de las células endoteliales e inducir la señalización celular. β 2GP-I se adhiere a las membranas de las células endoteliales: (i) a través de la interacción electrostática entre el sitio de unión a fosfolípido catiónico (que se encuentra en el dominio de la quinta parte de la molécula) y las estructuras aniónicas, tales como el sulfato de heparán, en la membrana celular, o como (ii) un ligando de la anexina A2. La unión del anticuerpo anti- β 2GP-I induce el agrupamiento de β 2GP-I con sus receptores potenciales, e induce la señalización celular, lo que resulta en la activación de NF κ B o p38 MAPK o ambas cosas. La interacción de los grupos β 2GP-I con TLR2/TLR4 podría ser responsable de MyD88 y señalización TRAF6-dependiente. Siglas: AAF, anticuerpos antifosfolípido; ApoER2', la apolipoproteína E receptor 2'; β 2GP-I, β 2 glicoproteína I; MyD88, proteína mielóide diferenciación primaria respuesta MyD88, NF κ B, factor nuclear κ B, TLR, Toll-like receptor; TRAF6, receptor de TNF asociada a factor 6.

ANTÍGENOS ESPECÍFICOS

DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

ANTÍGENOS ESPECÍFICOS DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Fosfolípidos.	Proteínas reguladoras.	Lipoproteínas de coagulación y Fibrinólisis.
Fosfolípidos aniónicos: <ul style="list-style-type: none"> • Cardiolipina. • Fosfatidilserina. Fosfolípidos Zwitteriónicos.	<ul style="list-style-type: none"> • β2GP-I. • Protrombina. • Trombina. • Complejo Antitrombina III/Trombina. • Complejo Factor Tisular/Factor VIIa. • Cininógeno de alto y bajo peso molecular. • Precalicroína. • Proteína Z.¹⁶ • Proteína C. • Proteína S.¹⁷ • Trombomodulina. • Anexina V. • Factor tisular activador del plasminógeno. 	<ul style="list-style-type: none"> • LDL oxidada. • HDL. • Apolipoproteína A I.

¹⁶Miembro de la cascada de la coagulación, del grupo de proteínas que conducen a la formación del coagulo. Es vitamina K dependiente, y por lo tanto su función se ve inhibida por la warfarina. Es una glicoproteína.

¹⁷Glicoproteína plasmática vitamina K dependiente sintetizada en el hígado. En la circulación, la proteína S se encuentra en dos formas : una forma libre y una forma unida al complemento C4b. La deficiencia en proteína S, generalmente asociada con mutaciones en un alelo del gen PROS1, aumenta el riesgo de sufrir trombos venosos.

EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Los pacientes diagnosticados con el síndrome de anticuerpos antifosfolípido suelen ser jóvenes y aproximadamente el 80% de los pacientes son mujeres entre los 20 y 40 años^[10].

El síndrome antifosfolípido puede ocurrir en personas sanas, sin una enfermedad autoinmune sistémica (**SAAF** primario) o en la presencia de otras enfermedades autoinmunes, especialmente lupus eritematoso sistémico (**SAAF** secundario). La prevalencia de los anticuerpos antifosfolípido en rangos del 1% al 10% en la población general (normalmente transitorias bajo título **aCL** con las personas mayores en el extremo superior de la gama), el 16% en pacientes con artritis reumatoide, y el 30% a 40% en los pacientes con **LES**.

Sobre la base de un número limitado de estudios no controlados y el riesgo no estratificado, asintomático (sin antecedentes de eventos vasculares o el embarazo) los pacientes **AAF** positivos tienen 0% a 4% de riesgo de trombosis anual. Los pacientes con otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico se encuentran en el extremo más alto de la gama. Aproximadamente el 5% al 20% de los pacientes con trombosis poseen anticuerpos antifosfolípido^[13].

La prevalencia de **AAF** en pacientes con **LES** varía del 12% al 44% para **aCL**, del 15% al 34% para **AL**, y del 10% al 19% para **β2GP-I**.

El análisis retrospectivo de la literatura acumulada indica que aproximadamente el 30% al 40% de los pacientes con **SAAF** tienen un historial de trombosis y que el 30% de los eventos son arteriales.

Sin embargo, varias manifestaciones arteriales se encontraron también: úlceras en las piernas (5.5%), infarto de miocardio (**IM**, 5.5%), y la amaurosis fugaz¹⁸ (5.4%). Complicaciones arteriales, como infarto de miocardio y trombosis arterial en las extremidades inferiores fueron mayores en hombres que en mujeres (16% frente al 3% respectivamente).

La trombosis venosa (**TV**) es la manifestación clínica más común de **SAAF**, por lo general la trombosis venosa profunda (**TVP**), se presenta en más del 30% de los pacientes. Las frecuencias de **AAF** en la trombosis venosa se ha informado que van desde 5.2% a 30% para cualquier **SAAF**, 6-16% de **AL**, y 24.4% para **aCL**.

Las pérdidas fetales pueden ocurrir en cualquier trimestre del embarazo, aunque su frecuencia fue mayor antes de la semana 10 de gestación que después de (35.4% vs 16.9%, respectivamente).

Además de la pérdida fetal, otras complicaciones del embarazo se han observado en las mujeres **AAF** positivos: preeclampsia (hasta un 10% de las mujeres embarazadas con **SAAF**, de 11 a 29% de las mujeres con preeclampsia¹⁹ muestran **aCL**), eclampsia²⁰ (4.4% de las mujeres embarazadas)^[14].

La prevalencia y distribución de isotipo de **aCL** y **AL** en diferentes poblaciones de pacientes con **LES** y **SAAF** primario se producen con una alta variabilidad (Ver Figura 6). En general, los anticuerpos **aCL IgG** son el isotipo más común y más estrechamente asociado con trombosis y pérdidas fetales.

¹⁸Pérdida de la visión en un ojo debido a la ausencia temporal de circulación a la retina. Puede ser un signo de un accidente cerebrovascular inminente.

¹⁹Complicación también llamada toxemia del embarazo y se asocia a hipertensión inducida durante el embarazo; está asociada a elevados niveles de proteína en la orina (proteinuria).

²⁰Aparición de convulsiones o coma durante el embarazo en una mujer después de la vigésima semana de gestación, el parto o en las primeras horas del puerperio.

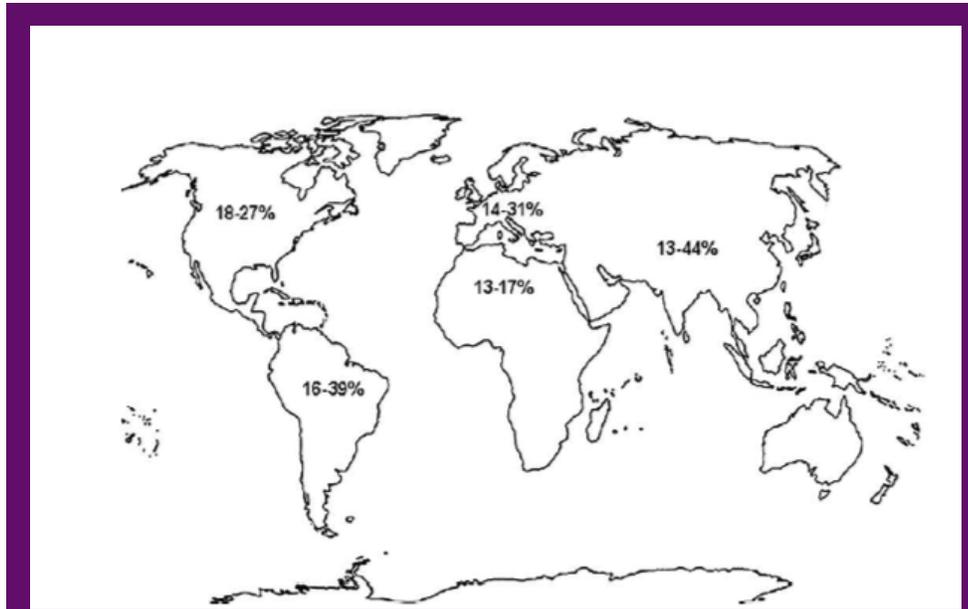


Figura 6: Prevalencia y distribución de AAF en pacientes con LES^[14].

ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME

DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Los anticuerpos antifosfolípidos son una familia heterogénea de autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos unidos a proteínas plasmáticas, más comúnmente el anticoagulante natural **β 2GP-I**. La hipótesis predominante sobre el origen de los **AAF** afirma que es una exposición accidental a agentes ambientales con **β 2GP-I** como péptidos similares que induce **AAF** en pacientes sensibles (mimetismo molecular).

El mecanismo propuesto de **AAF** mediado por la trombosis es la unión de los **AAF** a las células endoteliales (a través de **β 2GP-I**) la inducción de un estado procoagulante a través de la inducción de moléculas de adhesión, expresión del factor tisular (un iniciador fisiológico de la coagulación y la formación de trombina), y la activación del complemento (C3 y C5a son potentes mediadores de la activación de plaquetas y células endoteliales)^[13].

Al lado de trastornos del tejido conectivo y **SAAF** primario, los **AAF** se pueden detectar en muchas otras enfermedades, infecciones, tumores sólidos y hemopatías, pero generalmente no se asocia con episodios trombóticos^[3]. Se postula que en algunas infecciones crónicas y agudas el incremento de la apoptosis celular y/o el daño de microorganismos, generan mayor exposición de fosfolípidos negativos^[6].

Tanto la patogenia, como el carácter trombogénico de **aCL** en **SAAF** requieren de la presencia de un co-factor, la β 2-glicoproteína I (**β 2GP-I**) al contrario de la **aCL** no trombótica detectada en otras circunstancias. Por lo tanto, los anticuerpos **aCL** en **SAAF** primario y secundario son clasificados como “anti- **β 2GP-I** dependientes”, ya que son trombogénicos, la **aCL** no trombogénica detectada en una variedad de circunstancias es etiquetada como “anti- **β 2GP-I** independiente”.

Mecanismos trombóticos mediados por AAF.

La alteración de la coagulación de la fase fluida.

- La interferencia con los anticoagulantes naturales.
- La interferencia de la activación de la proteína anticoagulante C. (también conocido como vitamina K-dependiente de la proteína C) *.
- Interferencia con la anexina A5 *.
- La inhibición de la fibrinólisis.

Interrupción de las funciones celulares de la cascada de coagulación.

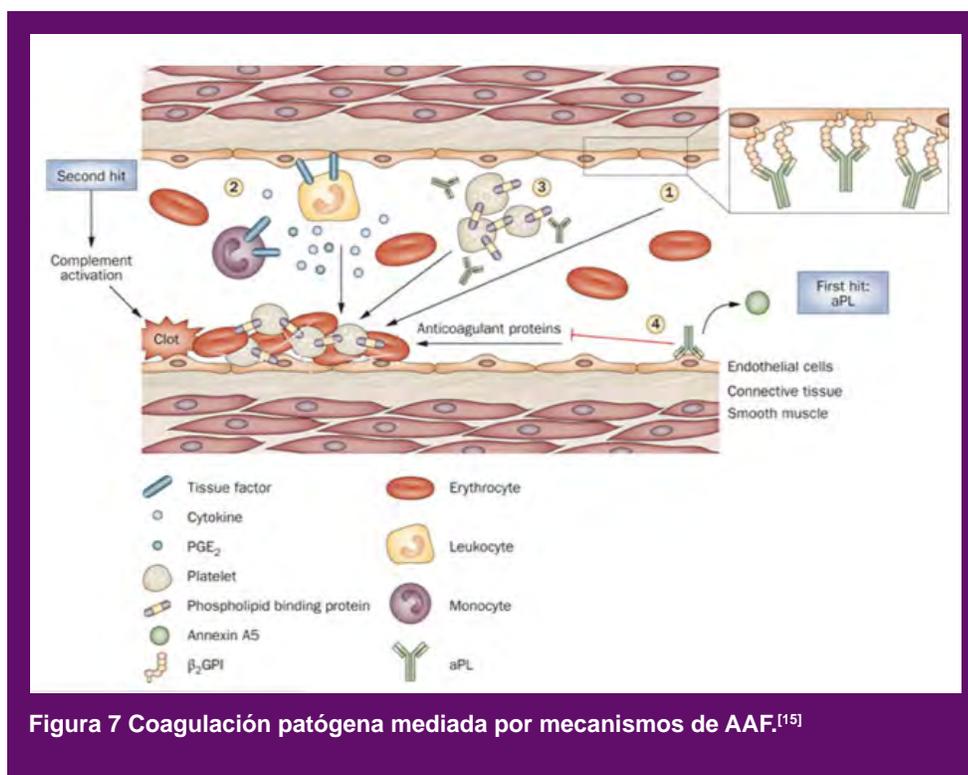
- Perturbación de las células endoteliales *.
- La inducción de la expresión de factor tisular en la circulación de monocitos *.
- * La activación plaquetaria.
- Activación del complemento*.

*Involucra anticuerpos anti- **β 2GP-I**. Abreviaturas: **AAF** anticuerpos, antifosfolípido; **β 2GP-I** β 2 glicoproteína I. (Ver Figura 7)

Mecanismos de pérdida fetal mediados por AAF.

Mecanismos en donde se cree que involucra a los anticuerpos anti- **β 2GP-I**.

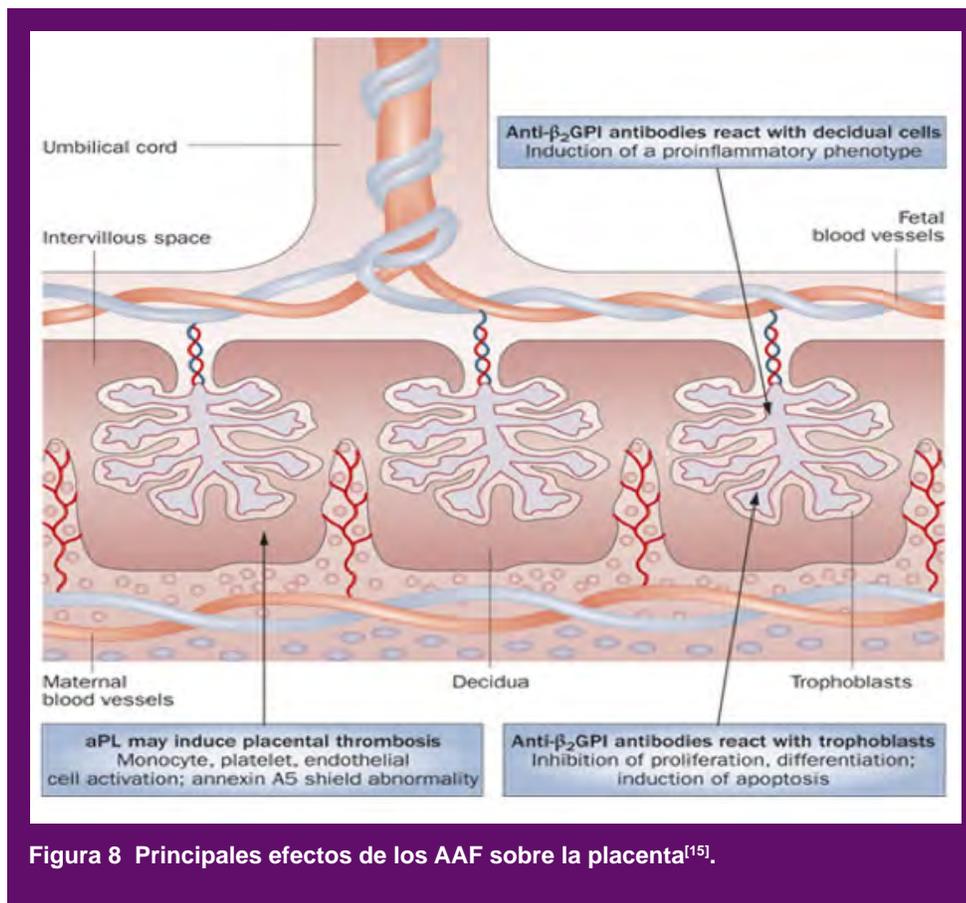
- Trombosis tejido placentario.
- La inflamación aguda.
- La inhibición de la diferenciación del sincitio trofoblasto.
- La inducción del fenotipo de células inflamatorias decidual.
- La activación del complemento.



Acciones de los AAF que favorecen, la formación de coágulos a través de varias rutas. (1) Los AAF interactúan con las células endoteliales, principalmente a través de la unión de β 2GPI-I en la superficie celular e inducen un fenotipo endotelial procoagulante y proinflamatorio. (2) Los AAF sobre regulan la expresión del factor tisular en las células endoteliales y los monocitos de la sangre, y promueven la adhesión endotelial de leucocitos, la secreción de citoquinas y la síntesis de PGE₂. (3) Los AAF reconocen a los fosfolípidos unidos a proteínas que se expresan en las plaquetas unidas a AAF potenciando la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas. (4) Los AAF interfieren con los componentes del plasma de la cascada de la coagulación, por la inhibición de la actividad anticoagulante, al afectar a la fibrinólisis, y por el desplazamiento de la unión del anticoagulante natural anexina A5 en las estructuras aniónicas. Estos mecanismos contribuyen a un estado procoagulante que es necesario pero no suficiente para la coagulación. La formación de coágulos parece requerir dos etapas: la presencia de AAF ofrece el “primer golpe”, que produce la coagulación cuando se acompaña de otra condición procoagulante, un “segundo golpe”. La activación del complemento parece ser necesario para la formación de coágulos in vivo. Siglas: AAF, anticuerpos antifosfolípido; β 2GPI, β 2 glicoproteína I, PGE₂, la prostaglandina E₂.

Otros mecanismos.

- Apoptosis del embrión y / o de la placenta^[15]. (Ver Figura 8)



Varios mecanismos patogénicos son mediados por AAF asociados a la pérdida fetal. La trombosis de la placenta puede ser inducida por AAF unidos a monocitos, células endoteliales, plaquetas y componentes del plasma de la cascada de la coagulación. Se cree que los mecanismos no trombóticos están involucrados directamente a los efectos de los anticuerpos anti- β_2 GP-I en la placenta: la unión de AAF a β_2 GP-I expresada en las membranas trofoblásticas podrían dar lugar a perturbaciones de membrana, lo que resulta en la modulación de varias funciones celulares biológicas, disminución de la proliferación y crecimiento del trofoblasto, y eventualmente una placentación defectuosa, la evidencia preliminar sugiere que los AAF también podrían afectar el lado materno al reaccionar con las células deciduas del endometrio, la inducción de un fenotipo pro-inflamatorio podría interferir con la implantación fisiológica.

ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO.

Las infecciones juegan un papel importante en medio de las circunstancias patológicas en las que los **AAF** se han detectado. Históricamente, la sífilis estaba implicada, seguida por otras numerosas infecciones, siendo aguda o crónica viral (virus de inmunodeficiencia humana adquirida (**VIH**), hepatitis C (**VHC**) o hepatitis B (**VHB**), el parvovirus **B19**, beta y gamma herpes virus), bacteriana (la lepra, la leptospirosis, endocarditis) y parasitarias (malaria, kala-azar). Esto generó la hipótesis del origen de los **AAF** postinfecciosos.

Las infecciones han sido claramente identificadas como un factor importante a favor de la ocurrencia de **SA AFC** en un paciente con **SA AF**, ya que hasta un 35% de los casos de **SA AFC** están precedidos por infecciones activas, tales como infecciones respiratorias, infecciones cutáneas e infecciones urinarias. El estudio de Cervera de 100 casos de **SA AF** asociado con las infecciones también mostró que el 40% de los pacientes desarrollaron **SA AFC**^[3].

Como la mayoría de las trombosis se producen en presencia de otros factores de riesgo, factores de riesgo trombóticos y cardiovasculares, deberían reducirse activamente en los pacientes con **AAF** positivos, incluyendo, dejar de fumar, evitar anticonceptivos orales que contienen estrógenos o terapia de reemplazo hormonal, y el manejo activo de la diabetes mellitus, hiperlipidemia e hipertensión^[16].

Varios fármacos, como procainamida (antiarrítmico clase I), fenotiazinas (neuroleptico, antipsicótico), quinina (antipalúdico), anticonceptivos orales, y agentes anti-TNF²¹ pueden inducir la generación de **AAF** con baja prevalencia

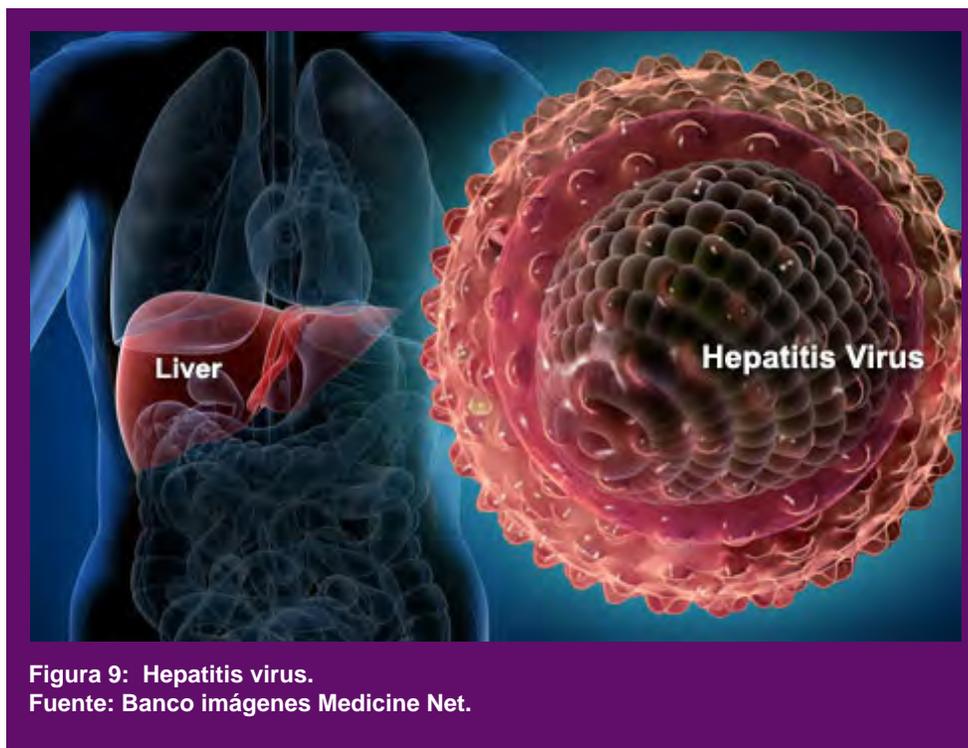
²¹Grupo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, disminuyen la inflamación, suelen mejorar los síntomas y hacen más lento el daño óseo relacionado con la artritis reumatoide y otras enfermedades reumáticas, los 3 fármacos que interfieren con el TNF- α son adalimumad, infliximad y etanercept.

ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO.

y una asociación clara con la aparición de las manifestaciones clínicas de **SAAF**^[14].

Otras numerosas patologías inducen anticuerpos antifosfolípido

(Ver Anexo 2).



CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

•Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario.

Se puede presentar sin asociación con otra enfermedad.

•Síndrome de anticuerpos antifosfolípido secundario.

El término se emplea a veces para los pacientes que sufren de otra enfermedad autoinmune o inflamatoria. Sin embargo, este término no parece justificado, ya que mal podría implicar una relación mecanicista entre las dos patologías^[17]. La condición asociada más frecuente fue el **LES** o síntomas de tipo lupus, que representaron el 41% de los casos. Los otros fueron el síndrome de Sjögren²² primario (2,2%), la artritis reumatoide (1,8%), la esclerodermia sistémica (0,7%), vasculitis sistémicas (0,7%), y la dermatomiositis²³ (0,5%)^[7].

•Síndrome de anticuerpos antifosfolípido catastrófico.

El **SAAF** catastrófico (**SA AFC**) es una forma rara y severa de **SAAF**^[13] (Ver Anexo 3), se define por la presencia de trombosis simultánea en tres o más órganos^[7]. Ocurre comúnmente con microangiopatía trombótica^[13] multiorgánica^[7], trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. Se produce trombosis generalizada de los vasos de pequeño y mediano tamaño, a veces, a pesar de una anticoagulación adecuada, acompañada de insuficiencia aguda de múltiples órganos y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Existe un riesgo inusual elevado de los órganos siendo afectados (por ejemplo, infarto, la médula suprarrenal o los huesos)^[13].

²²Enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por afectar principalmente a las glándulas exocrinas que conduce a la aparición de sequedad.

²³Enfermedad del tejido conectivo, caracterizado por inflamación de los músculos y de la piel. Su causa es desconocida, pero puede resultar de una infección viral o una reacción autoinmune.

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

Hasta en un 65% de los casos, un factor desencadenante se detecta, como una infección, cirugía, traumatismo, enfermedad neoplásica, la iniciación de la terapia anticoagulante, los brotes de lupus eritematoso sistémico, la ingesta de medicamentos (anticonceptivos, tiazidas (diurético, antihipertensivo), captopril (antihipertensivo), danazol (tratamiento para endometriosis), etc.), la ovulación inducida, y la vacunación. Puede aparecer en el **SAAFP** (síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario) (49%) y en el **SAAFS** (síndrome de anticuerpos antifosfolípido secundario), y se asocia principalmente con **LES** o características similares a lupus (45%). El diagnóstico diferencial puede ser difícil y debe hacerse con sepsis, púrpura trombocitopénica trombótica²⁴, síndrome urémico hemolítico²⁵, y coagulación intravascular diseminada (**CID**)^[7].



Figura 10 Microscopio.
Fuente: Banco Imágenes Medicine Net.

²⁴Trastorno de la sangre que provoca la formación de coágulos de sangre en pequeños vasos sanguíneos alrededor del cuerpo y lleva a un bajo conteo plaquetario (trombocitopenia).

²⁵Enfermedad que se caracteriza por insuficiencia renal, anemia hemolítica, trombocitopenia y defectos de la coagulación. Es la consecuencia de una microangiopatía (afectación de los pequeños vasos sanguíneos) que afecta fundamentalmente al riñón, pero también al sistema nervioso central y al aparato gastrointestinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los **AAF** persistentemente positivos en los pacientes con eventos vasculares y / o embarazo cumplen con los Criterios de Clasificación Actualizado Sapporo **SAAF**, asintomáticos (sin historial de enfermedades vasculares y / o eventos de embarazo) de los pacientes positivos a **AAF**, así como los criterios no sólo con las características de **AAF** también se incluyen en este espectro (Ver Anexo 4).

Manifestaciones cardiovasculares.

Engrosamiento valvular y desarrollo de vegetaciones (válvula mitral y aórtica): conduce a insuficiencia valvular confirmada por ecografía Doppler²⁶, embolias cerebrales, endocarditis de Libman-Sacks²⁷ y cuadros sugestivos de endocarditis infecciosa (fiebre, hemorragias subungueales, hemocultivos negativos) ^[7], trombosis venosas superficiales o profundas de los miembros superiores o inferiores, trombosis arteriales ^[18].

- Trombos intracavitarios.
- Cardiomiopatía (trombosis en la microcirculación miocárdica).
- Prematura reestenosis de *bypass*.
- Enfermedad periférica vascular ^[7].

²⁶Técnica ultrasónica que permite estudiar el flujo de los distintos vasos sanguíneos mediante el registro de la onda del pulso y la determinación de su presión.

²⁷Inflamación frecuentemente localizada en la valva posterior de la válvula mitral del corazón, es una forma de endocarditis no bacteriana. Las lesiones valvulares tienden a ser vegetaciones granulomatosas y pueden ubicarse en cualquier porción del endocardio.



Figura 11 Insuficiencia cardiaca.
Fuente: Banco Imágenes Medicine Net.

Manifestaciones cutáneas.

*Livedo reticularis*²⁸ persistentes, que afectan de forma extensa al tronco y las extremidades, con un patrón reticular, irregular, enfermedad de Degos (papulosis maligna atrófica), necrosis cutánea e infartos, hemorragias subungueales, tromboflebitis, gangrena digital, ulceraciones en la piel y lesiones parecidas a vasculitis (nódulos y máculas). Los cambios histológicos (trombosis de las arteriolas y arterias pequeñas y medianas en la dermis y tejido celular sub-cutáneo, sin componente inflamatorio y con inmunofluorescencia directa negativa) confirmar el diagnóstico, aunque no son indispensables.

Manifestaciones renales.

Microangiopatía trombótica en las arteriolas y glomérulos capilares y / o fibrosis que involucra trombos reorganizados, fibrosis y / o la oclusión fibrocelular de las arterias o arteriolas, atrofia cortical focal, atrofia tubular con material eosinófilo (excluir otras causas de la isquemia renal crónica).

²⁸Alteración en la coloración cutánea caracterizada por la aparición de una pigmentación violácea o moteada con un patrón reticulado, que no palidece al presionarla. Esta condición es causada por la obstrucción de los vasos sanguíneos, lo cual puede tener diversas causas.



Figura 12 Insuficiencia renal.
Fuente: Banco Imágenes Medicine Net.

Manifestaciones del sistema respiratorio

Embolias pulmonares, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo²⁹ , hemorragia intraalveolar^[18].

Manifestaciones neurológicas.

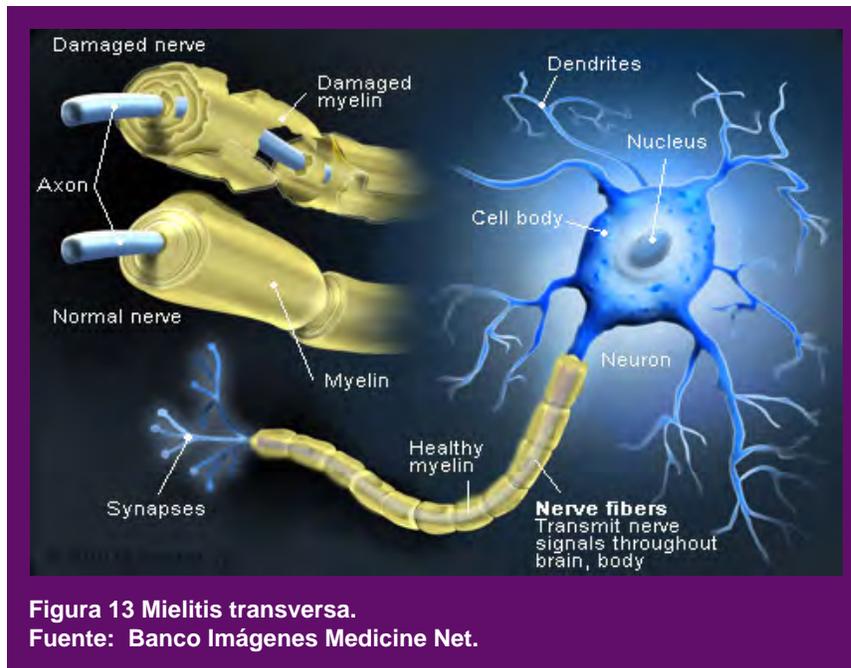
La migraña, demencia, corea³⁰ , amaurosis fugaz, los síntomas de la enfermedad desmielinizante, mielitis transversa³¹ , epilepsia, demencia.

Accidentes cerebro vasculares (**ACV**) agudos y ataques isquémicos transitorios se consideran criterios diagnósticos.

²⁹Es una insuficiencia respiratoria grave debida a edema pulmonar no hemodinámico causado por aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo - capilar y secundario a daño pulmonar agudo.

³⁰Grupo de trastornos neurológicos denominados disquinesia, caracterizados por movimientos involuntarios anormales de los pies y manos, vagamente comparables a bailar o tocar el piano. Se presenta por contracciones irregulares que no son repetitivas ni rítmicas.

³¹Trastorno neurológico causado por un proceso inflamatorio de la sustancia gris y blanca de la médula espinal que puede causar desmielinización axonal.



Morbilidad en el embarazo

Los anticuerpos antifosfolípidos relacionados con abortos suelen ocurrir después de 10 semanas de gestación, pero las pérdidas iniciales (preembrión o embriones de 10 semanas de gestación) también pueden ocurrir. Debido a que las pérdidas tempranas del embarazo son comunes en la población general, el diagnóstico de **SAAF** debe ser persistente en pacientes con **AAF** positivos con 3 o más pérdidas de embarazo precoz consecutivas, en ausencia de etiología identificable. Además de la pérdida del embarazo, retraso del crecimiento intrauterino (**RCIU**), parto prematuro^[13], oligohidramnios, insuficiencia uteroplacentaria, parto prematuro relacionado con hipertensión asociada al embarazo^[14], preeclampsia, eclampsia^[13].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.



Figura 14 Embarazo.
Fuente: Banco Imágenes Medicine Net.

Manifestaciones hematológicas

Trombocitopenia, por debajo de 100 000 por lo menos en 2 ocasiones 12 semanas de diferencia (excluye púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia inducida por heparina) [7], síndrome **HELLP** (anemia hemolítica³², enzimas hepáticas elevadas y bajo recuento de plaquetas) puede estar asociado con **SAAF**, anemia hemolítica [18]
Fuente: XI Conferencia Internacional de anticuerpos antifosfolípidos. Sídney 2004. (Ver Anexo 5).

Manifestaciones digestivas.

Trombosis venosa portal, suprahepática, mesentérica, colecistitis alitiásica³³, pancreatitis, hiperplasia nodular regenerativa hepática.

Manifestaciones endocrinas.

Insuficiencia suprarrenal por trombosis venosa bilateral, distiroiditis³⁴, afecciones hipotálamo-hipofisarias excepcionales [18].

³²Enfermedad caracterizada por la destrucción prematura y aumentada de hematíes y esta supera a la capacidad de eritropoyesis.

³³Enfermedad caracterizada por la inflamación aguda de la vesícula en ausencia de cálculos.

³⁴Anomalía de la secreción tiroidea cuantitativa (hipertiroidismo o hipotiroidismo) o cualitativa.

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Anticoagulante lúpico

Esto se debe determinar siguiendo los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Esta prueba detecta ambos anticuerpos, anti- β 2GP-I y protrombina. En pacientes que sufren de enfermedades autoinmunes, aquellas asociadas con anti-**B2GP-I** parece correlacionarse mejor con la trombosis, y los estudios se llevan a cabo para discriminar entre ambos tipos de anticuerpos y confirmar esta observación. Esta prueba es más específica pero menos sensible que la basada en el **aCL**, y su correlación con el riesgo de trombosis y la mortalidad materna es muy elevada, especialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (**LES**). Puede ser imposible de medir este anticuerpo en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral^[7].

Para asegurar la presencia de **AL** se deben cumplir las siguientes 4 condiciones:

1) Prolongación de al menos un tiempo de coagulación dependiente de fosfolípidos en el plasma del paciente objeto de diagnóstico. Para demostrar este extremo se pueden utilizar diversas pruebas, capaces de evaluar la vía intrínseca de la coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada **TTPA**, tiempo de tromboplastina parcial activada diluida, tiempo de coagulación con caolín), la vía extrínseca (tiempo de protrombina diluido), o la vía final común (tiempo del veneno de víbora de Russell diluido (**TVVR**), tiempo de textarina y ecarina, tiempo de veneno de Taipan). La ausencia de una prolongación del **TTPA** (>10 sg respecto al control), el test más empleado, no excluye la existencia de un **AL** si se^[9] utiliza un reactivo poco sensible a los **AAF**. En tales circunstancias recurriremos a otra prueba de coagulación que evalúe una porción distinta de la cascada enzimática (p.ej. **TVVR**).

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.

2) Fallo para corregir el tiempo de coagulación prolongado, después de mezclar el plasma del paciente con plasma normal (relación 1:1). Con ello se excluyen deficiencias de factores de la coagulación, contenidos en el plasma normal.

3) Acortamiento o corrección del tiempo de coagulación prolongado tras la adición de un exceso de fosfolípidos sintéticos o procedentes de un lisado plaquetario (prueba confirmatoria).

4) Exclusión de otras coagulopatías si el test confirmatorio es negativo (p.ej. inhibidores del factor VIII o del factor II). Paradójicamente, el **AL** prolonga los tiempos de coagulación *in vitro*, pero promueve la formación de coágulos *in vivo*. (Ver Figura 15)

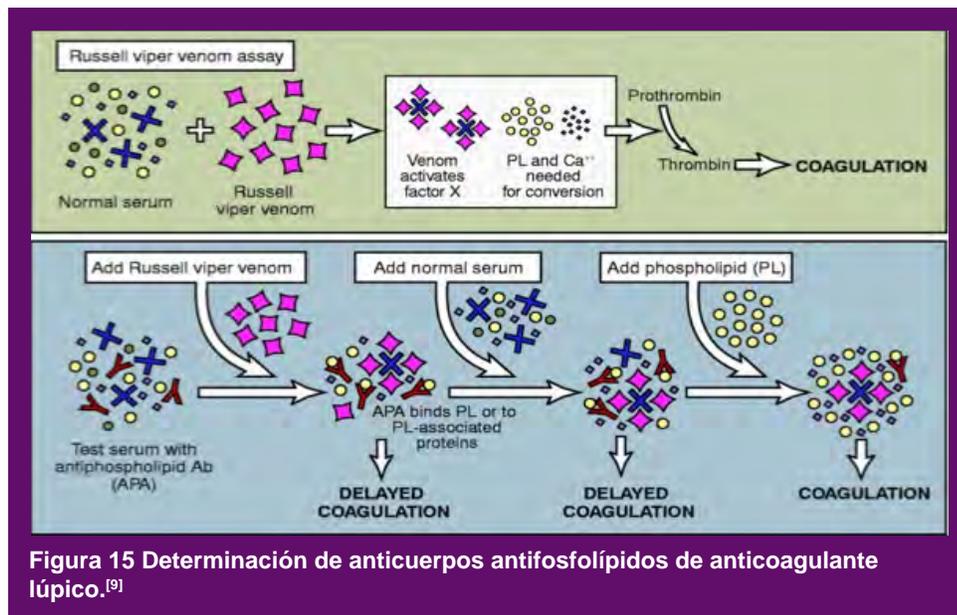


Figura 15 Determinación de anticuerpos antifosfolípidos de anticoagulante lúpico.^[9]

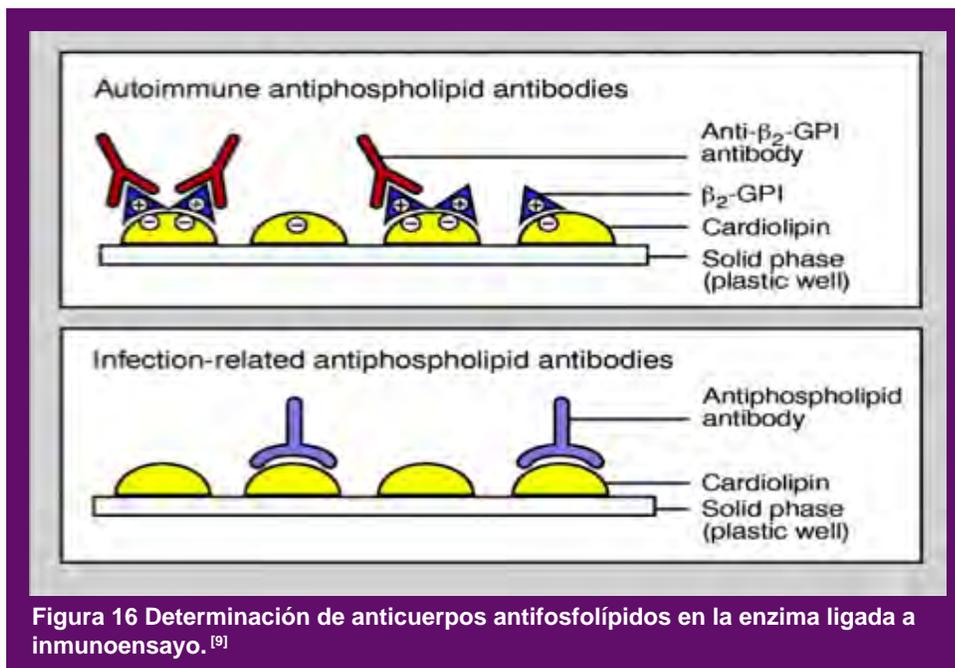
CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.

Anticuerpos anticardiolipina

Se detecta a través de un **ELISA**, ensayo que consiste en la detección de los anticuerpos **IgG** o **IgM** del suero diluido del paciente a través de su unión a cardiolipinas fijadas en la placa en presencia de suero bovino. Detecta aquellos anticuerpos que se unen a la cardiolipina directamente y a aquellos que reconocen a la **β 2GP-I** bovina unida a la cardiolipina. Existen algunos *kits* que usan **β 2GP-I** humana en vez de la bovina.

Los anticuerpos se expresan en unidades internacionales GPL (para **IgG**) y MPL (para **IgM**). Se considera positiva para **SAAF** la presencia de títulos altos por un período prolongado (más de 12 semanas). Este examen se considera un ensayo con alta sensibilidad pero baja especificidad [5].

La **aCL IgM** también se puede detectar de forma transitoria y en títulos bajos en pacientes con infección o enfermedad neoplásica, y en aquellos que están tomando ciertos medicamentos. Puede que no haya asociación con fenómenos trombóticos. Generalmente esos anticuerpos se unen directamente a los fosfolípidos en la ausencia de las proteínas plasmáticas [7]. (Ver Figura 16)



CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.

Anticuerpos Anti- β 2-glicoproteína I

Los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I se buscan:

- Si los anticuerpos anticardiolipina **IgG** son débilmente positivos y de manera aislada;
- Si los anticuerpos anticardiolipina **IgM** son aisladamente positivos;
- Si la búsqueda del anticuerpo **aCL** y el **AL** son negativos, con un cuadro clínico muy sugerente de **SAAF**^[18].

Estos suelen ser detectados, junto con otros **AAF**, aunque pueden aparecer de forma aislada en el 3% a 10% de los pacientes con síndrome antifosfolípido. Su valor predictivo para el riesgo de trombosis y las enfermedades obstétricas es bueno, incluso mejor que la **aCL**, especialmente en títulos altos. La medición de los niveles de anticuerpos anti- **β 2GP-I** todavía está en el proceso de normalización y, por ahora, sólo los valores por encima del percentil 99 de las muestras de control deben considerarse como positivo. Los anticuerpos **IgG** e **IgM** pueden ser detectados en el laboratorio. La utilidad clínica de la **IgA** no ha sido aún establecida. Puede haber falsos positivos, especialmente para los anticuerpos **IgM**, en los pacientes positivos para el factor reumatoide o que tienen crioglobulinas³⁵. [7]

³⁵Proteínas, inmunoglobulinas e inmunocomplejos que precipitan con el frío y se redisuelven a 37°C. Hay dos tipos: monoclonal (ligada a enfermedades inmunoproliferativas del colágeno o autoinmunes) y mixta (asociada a vasculitis).

Criterios clínicos.

Trombosis vascular:

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial o venosa, o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano (con exclusión de trombosis venosa superficial). Esta debe ser confirmada por técnicas de imagen, la ecocardiografía Doppler, y / o estudios histológicos. Para la confirmación histopatológica, la trombosis no debe ir acompañada de inflamación en la pared vascular.

Morbilidad*³⁶ *gestacional:

A. Uno o más abortos involuntarios inexplicables de fetos morfológicamente normales (confirmado por ecografía o un examen fetal directo) en la semana 10 o posterior, o

B. Uno o más partos prematuros de neonatos normales en la semana 34 o antes, secundario a eclampsia, preeclampsia severa o grave, insuficiencia placentaria (estas condiciones se deben definir de acuerdo con las clasificaciones estándar del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos), o

C. Tres o más abortos espontáneos inexplicables antes de la semana 10 de gestación, después de haberse descartado, alteraciones anatómicas, hormonales maternas, o alteraciones en los cromosomas maternos y paternos ^[7].

³⁶Proporción de personas que enferman en un sitio y tiempo determinado.

Criterios de laboratorio.

1. La presencia de anticoagulante lúpico, es el que mejor se correlaciona con trombosis y patologías del embarazo, para considerarlo positivo debe estar presente en plasma, en 2 o más ocasiones por lo menos con 12 semanas de diferencia, detectado de acuerdo a las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

2. Los anticuerpos anticardiolipina **IgG** y / o isotipo **IgM** en suero o plasma, presentes en el títulos medio o alto (es decir, >40 GPL o MPL, o mayor que el percentil 99 para cada laboratorio), en 2 o más ocasiones, por lo menos 12 semanas de distancia, medida por un estándar de **ELISA** de fase sólida.

3. Los anticuerpos Anti- β 2-glicoproteína I de **IgG** y / o isotipo **IgM** en suero o plasma (en el título mayor que el percentil 99) presentes en dos o más ocasiones, por lo menos con 12 semanas de distancia, medida por un estándar de **ELISA**.

Los pacientes se pueden dividir en tres categorías de acuerdo a sus criterios de laboratorio: I: más de un criterio presente en cualquier combinación; IIa: **AL** positivo, IIb: **aCL** positivo; IIc: anti- **β 2GP-I** positivo.

Para un diagnóstico de “**SAAF** definitivo” se considera la presencia de al menos un criterio clínico más un criterio de laboratorio positivo en dos ocasiones separadas por un intervalo de al menos 12 semanas.

Un diagnóstico de **SAAF** definitivo debe ser evitado cuando el intervalo entre **AAF** positivos y las manifestaciones clínicas es menor de 12 semanas o más de 5 años.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO

Primer episodio de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípido.

1.La anticoagulación venosa. Comenzar con heparina durante 5 días, la superposición con el inicio del tratamiento con anticoagulantes orales en un **INR** de 2 a 3 (Ver Anexo 6). La mayoría de los expertos recomiendan que la administración debe continuar de forma indefinida, aunque esto no es tan claro cuando el primer episodio aparece con otros importantes factores de riesgo modificables para la trombosis (por ejemplo, anticonceptivos orales, el embarazo y la cirugía).

2.Anticoagulación arterial cerebral. La terapia anticoagulante oral (warfarina) por tiempo indefinido con una **INR** de 2 a 3, aunque algunos autores no están de acuerdo y proponen que el ácido acetilsalicílico en dosis de 325 mg / día podría ser tan eficaz como la terapia anticoagulante oral y tiene menos efectos secundarios, especialmente en pacientes con títulos bajos o moderados de **aCL**.

3.Anticoagulación cerebral no arterial. Existen pocos estudios con este tipo de pacientes, pero la mayoría de los expertos recomiendan la terapia de anticoagulación oral (warfarina) indefinida en pacientes con una **INR** de 2 a 3, aunque esto dependerá de la ubicación y severidad de los síntomas ^[7].

Pacientes con trombosis recurrente a pesar del tratamiento.

No hay pautas bien establecidas, aunque la mayoría de autores recomiendan la terapia anticoagulante oral o con heparina con una **INR** de 3 a 4. Algunos recomiendan la combinación con agentes antiplaquetarios o ácido acetilsalicílico para la trombosis cerebral recurrente. Los corticosteroides o inmunosupresores, sólo estarían justificados en el caso de episodios repetidos de trombosis ^[7].

La anticoagulación indefinida debe ser personalizada de acuerdo al perfil de riesgo individual de trombosis y hemorragias. Los que han tenido una trombosis venosa primero (pacientes de menor riesgo) deben ser tratados de forma indefinida con warfarina a una **INR** de 2 a 3. Los que han tenido una trombosis arterial o eventos recurrentes (pacientes de mayor riesgo) deben ser tratados de forma indefinida con warfarina de alta intensidad a una **INR** > 3 ^[16]. (Ver Anexo 7)

Terapia durante el embarazo.

La heparina de bajo peso molecular (por ejemplo, 30-40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día) se utiliza para las pacientes con **SAAF** con una historia de morbilidad de embarazo solamente, y la dosis terapéutica de heparina (por ejemplo, enoxaparina 1 mg / kg sc dos veces al día o 1.5 sc mg / kg una vez al día) se utiliza para los pacientes con **SAAF** que han presentado un evento trombótico vascular, independientemente de la historia del embarazo, se debe incluir cuando se confirma el embarazo y el tratamiento se debe mantener hasta por lo menos 6 semanas después del parto ^[13].

Por supuesto, la paciente debe ser controlada durante todo el embarazo para detectar la posible insuficiencia placentaria y retardo del crecimiento fetal. El tratamiento con anticoagulantes orales puede conducir a la embriopatía, especialmente en las semanas 6 a 12 de embarazo. Las pacientes que ya

han recibido terapia anticoagulante para la trombosis deben recibir heparina de bajo peso molecular tan pronto como se confirme el embarazo y hasta el final del mismo [7].

Las pacientes que han tenido episodios trombóticos y habían estado usando warfarina se deben reiniciar con warfarina después del parto. Las pacientes que han tenido eventos durante el embarazo sólo deben continuar con la heparina de 8 a 12 semanas [13]. (Ver Anexo 8)

Tanto la warfarina como la heparina son seguros durante la lactancia. Como el embarazo, la heparina y la lactancia materna, pueden reducir la densidad mineral ósea, tomando más de 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D al día se puede reducir la aparición de osteoporosis [16]. (Ver Anexo 9)

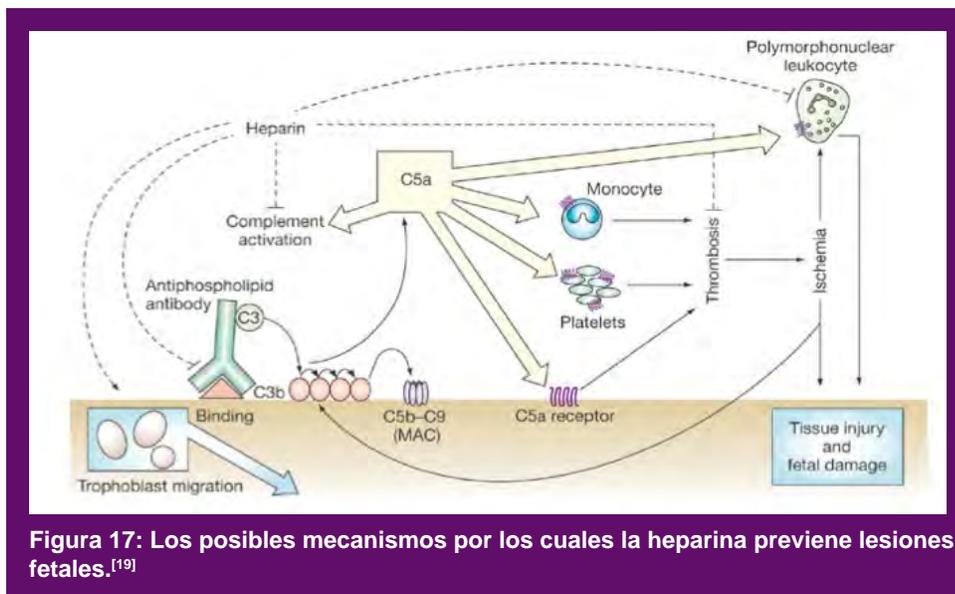


Figura 17: Los posibles mecanismos por los cuales la heparina previene lesiones fetales.^[19]

Además de la inhibición de la coagulación, las heparinas tienen efectos antiinflamatorios. Evitan que la adhesión de leucocitos a las células endoteliales vasculares y la transmigración y la activación en bloque del complemento en múltiples niveles de la cascada. Las heparinas también podrían limitar el daño mediado por anticuerpos antifosfolípido, ya que limitan a los anticuerpos dirigidos a trofoblastos y el aumento de la invasividad del trofoblasto. Abreviatura: MAC, complejo de ataque de la membrana.

Terapia para lesiones de la piel.

La extensa necrosis de la piel y gangrena³⁷ digital, requieren tratamiento anticoagulante oral con una **INR** de 2 a 3, como es el caso de los pacientes con trombosis en otros lugares. La pseudovasculitis o lesiones *livedo vasculitis* pueden responder a dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg / día) o agentes antiplaquetarios. Si son graves o recurrentes, el tratamiento anticoagulante oral, se podría considerar^[7].

Terapia para síndrome antifosfolípido catastrófico.

Además de la terapia anticoagulante oral, dosis altas de corticoides por vía intravenosa, la plasmaféresis, la inmunoglobulina intravenosa y antibiótica se recomienda si se sospecha de infección. Algunos casos de trombocitopenia grave han sido tratados exitosamente con rituximab³⁸ [7,13].

Potenciales agentes terapéuticos en el síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

La hidroxicloroquina (antirreumático, antipalúdico) tiene efectos antiinflamatorios y antitrombóticos, mediante la inhibición de la agregación plaquetaria y la liberación de ácido araquidónico de las plaquetas estimuladas.

Aparte de sus propiedades para reducir el colesterol, las estatinas (potente hipocolesteromiante) tienen un efecto pleotrópico³⁹, y esto incluye a sus propiedades antiinflamatorias, que es la explicación más probable para la mejoría de los efectos procoagulantes y proinflamatorios del **AAF**, mejora el mal funcionamiento del endotelio y la trombosis (obstrucción de los vasos arteriales). Se encontró que la fluvastatina (hipocolesteromiante sintético) reduce la respuesta

³⁷Se presenta cuando una parte del cuerpo pierde su suministro sanguíneo, lo cual puede suceder a raíz de una lesión, una infección u otras causas, acompañada de una descoloración característica y pérdida irreversible de este tejido.

³⁸Anticuerpo monoclonal quimérico que ejerce sus efectos sobre los linfocitos B CD20, disminuyendo la inflamación por decremento de la presentación de antígenos a los linfocitos T, se usa en el tratamiento de artritis reumatoide resistente a fármacos dirigidos contra TNF.

³⁹Describe un cambio raro e inesperado de varias características cuando se suponía que sólo una iba a cambiar.

trombogénica (tamaño del trombo) y la respuesta inflamatoria inducida por altos títulos de anticardiolipina ^[13]



Figura 18 Sin título.
Fuente Banco Imágenes Medicine Net.

WARFARINA

WARFARINA

Denominada así a partir de la Wisconsin Alumni Research Foundation ^[20] y el termino “arina” por cumarina ^[21]. Se inicio con el descubrimiento de una sustancia anticoagulante formada en el trébol de olor (*melilotus officinalis*) podrido que causaba enfermedad hemorrágica en el ganado. Por petición de los granjeros locales, un químico en la Universidad de Wisconsin identificó al agente tóxico como bishidroxycumarina.

En el decenio de 1950 la warfarina (bajo el nombre comercial de Coumadin) se introdujo como agente antitrombótico para su uso en seres humanos ^[21].

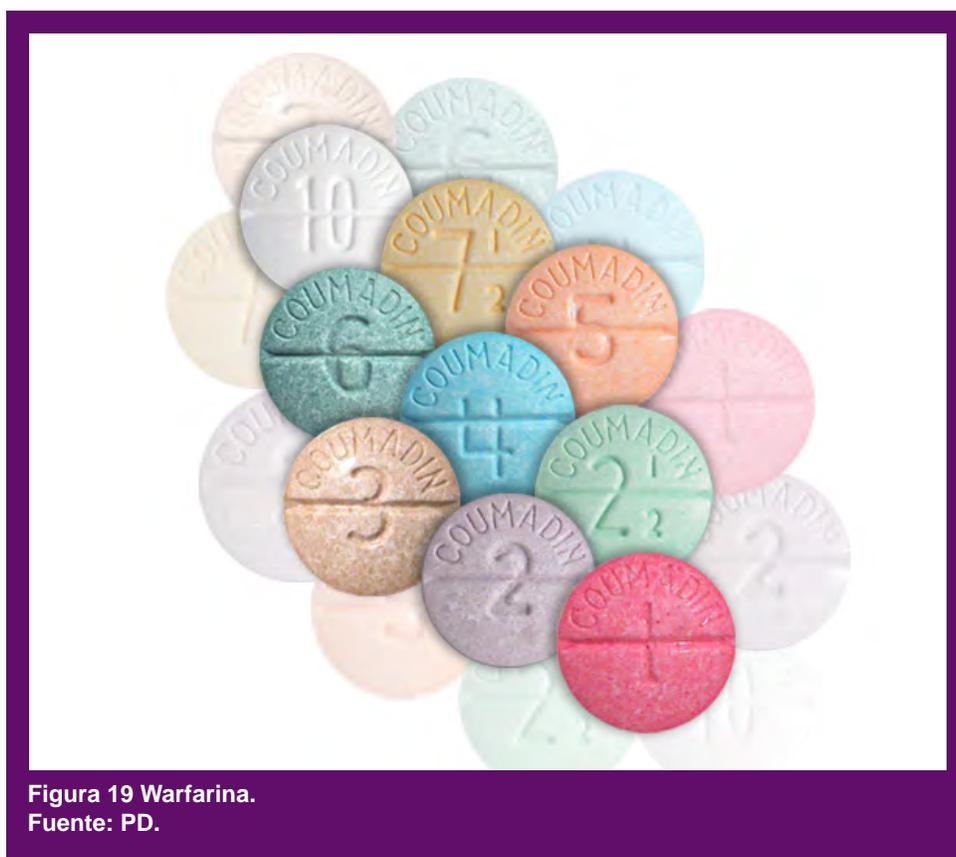
Es el anticoagulante oral más importante; otros compuestos alternativos con un mecanismo semejante de acción, como fenindiona (anticoagulante oral), sólo se usan actualmente en los pocos pacientes que experimentan reacciones adversas idiosincrásicas con warfarina ^[20]. Los anticoagulantes orales poseen una estructura química similar a la de la vitamina *K*. En la práctica clínica se utilizan dos fármacos: acenocumarol (utilizado sobre todo en países no anglosajones) y warfarina sódica (fundamentalmente utilizando en países anglosajones) ^[22].

Los anticoagulantes orales o antivitaminas *K* son sustancias relacionadas químicamente con la vitamina *K*, que se administran por vía oral y cuya acción anticoagulante se explica por una competencia con el mecanismo de activación hepática de los factores II, VII, IX y X por la vitamina *K* ^[22].

La individualización de la dosis de este fármaco, junto con otros antagonistas de la vitamina *K*, requiere análisis sanguíneos frecuentes, por lo que son poco prácticos, además de tener un margen pequeño de seguridad; las esperanzas de que el inhibidor directo de la trombina administrado por vía oral ximelagatrán cubra, al menos, algunas de las indicaciones de warfarina que han quedado congeladas como consecuencia de su hepatotoxicidad ^[20].

WARFARINA.

La warfarina se utiliza clínicamente como mezcla racémica compuesta de cantidades equivalentes de dos enantiómeros⁴⁰ . La *S*-warfarina levorrotatoria es cuatro veces más potente que la *R*-warfarina dextrorrotatoria. Esta observación es útil para comprender la naturaleza esteoselectiva de varias interacciones de fármacos que involucran a la warfarina [21].



⁴⁰Imágenes especulares no superponibles. Se caracterizan por poseer un átomo unido a cuatro grupos distintos llamado asimétrico o quiral.

Aspectos químicos y farmacocinética.

La warfarina se absorbe rápidamente y totalmente en el tubo digestivo tras su administración por vía oral ^[20]. La velocidad de absorción es variable: se alcanzan niveles plasmáticos máximos a las 3 horas con acenocumarol y a las 3-6 horas con warfarina ^[22].

La semivida de los anticoagulantes orales es de 24 horas para el acenocumarol y de 44 horas para la warfarina ^[22].

Los anticoagulantes orales se biotransforman en el hígado y forman derivados hidroxilados con actividad anticoagulante, que se eliminan por la orina ^[22]. Poseen un volumen de distribución pequeño, al fijarse fuertemente a la albúmina plasmática. La concentración sanguínea máxima ^[20] es del 97% y ^[22] se alcanza una hora después de la ingestión pero, debido al mecanismo de acción, no coincide con el efecto farmacológico máximo, que tiene lugar unos 48 horas más tarde. El efecto sobre el tiempo de protrombina de una dosis única comienza después de unas 12-16 horas y dura entre 4 y 5 días. La warfarina es metabolizada por el sistema P450 oxidasa hepático de función mixta y su semivida es muy variable, llegando a 40 horas en muchos individuos ^[20].

Atraviesa la placenta y no se administra en los primeros meses del embarazo por ser teratógena⁴¹, ni en las últimas fases, debido a que puede producir una hemorragia intracraneal en el niño durante el parto. Aparece en la leche durante la lactancia. Esto teóricamente podría ser de importancia, debido a que los recién nacidos presentan una deficiencia natural de la vitamina K. Sin embargo, a todos los niños se les administra sistemáticamente vitamina K para prevenir

⁴¹Agentes que pueden inducir o aumentar la incidencia de malformaciones congénitas cuando se administran o actúan durante el embarazo en la etapa de organogénesis.

Aspectos químicos y farmacocinética.

trastornos hemorrágicos y, por tanto, la toma de warfarina por la madre no supone, en general ningún riesgo ^[20].



Mecanismos de acción.

Los antagonistas de la vitamina *K* sólo actúan *in vivo* y no tienen efecto alguno sobre la coagulación si se añaden a la sangre *in vitro*^[20].

Los anticoagulantes orales actúan inhibiendo el efecto hepático de la vitamina *K*^[22]. Esta inhibición es competitiva (refleja la similitud estructural de la warfarina y de la vitamina *K*)^[20]. Interfieren en la gamma-carboxilación postraducción de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. Lo hacen a través de la inhibición de la reducción enzimática de la vitamina *K* a su forma hidroquinona activa^[20]. Un cambio gestacional en la enzima encargada, la reductasa de epóxido de vitamina *K*, puede dar origen a una resistencia genética a la warfarina en seres humanos y, en especial, en ratas^[21].

La vitamina *K* es inactiva como tal, por lo que, tras su administración, pasa por el hígado y se transforma en vitamina *K* hidroquinona (*KH2*) mediante la participación de una vitamina *K*-reductasa. La *KH2* actúa como cofactor de una γ -glutamyl-carboxilasa que produce la carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores II, VIII, IX y X; estos factores carboxilados ya están preparados para su activación y conversión en IIa, VIIa, IXa y Xa. Por último, la *KH2* se reconvierte en epóxido de vitamina *K* (*KO*), el cual vuelve a convertirse en vitamina *K* mediante una epóxido-reductasa^[22].

En concreto, los anticoagulantes orales inhiben las enzimas epóxido-reductasa y vitamina *K*-reductasa. El ritmo de inhibición no es el mismo para los cuatro factores: tras la administración del fármaco, durante 24 horas no se aprecia inhibición alguna en el plasma; a los 2 días disminuye el factor VII, a los 3 días el II, a los 4 días el X y a los 5 días el IX, de forma que la inhibición completa de todos los factores se aprecia aproximadamente a la semana de iniciar el tratamiento, por lo que no debe controlarse su efectividad

Mecanismos de acción.

antes de este período ^[22]. Las dosis de warfarina iniciales más grandes, de hasta casi 0.75 mg/kg, aceleran el inicio del efecto anticoagulante. Más allá de esas cantidades, la velocidad de inicio no depende de la dosis ^[21].

La prueba que se utiliza para regular el efecto de los anticoagulantes orales es el tiempo de protrombina. Los valores óptimos de anticoagulación deben ser un 10-15% de los valores control. Debido al uso de tromboplastina tisular para la realización de este prueba, se produce una gran variabilidad según el tipo de reactivo utilizado; por ello existe una **INR** (cociente normalizado internacional) sobre el cual deben realizarse todas las pruebas; en este caso, el valor de la **INR** óptimo debe ser 1.5-4.5 veces el estándar, según las indicaciones ^[22]. (Ver Anexo 10).

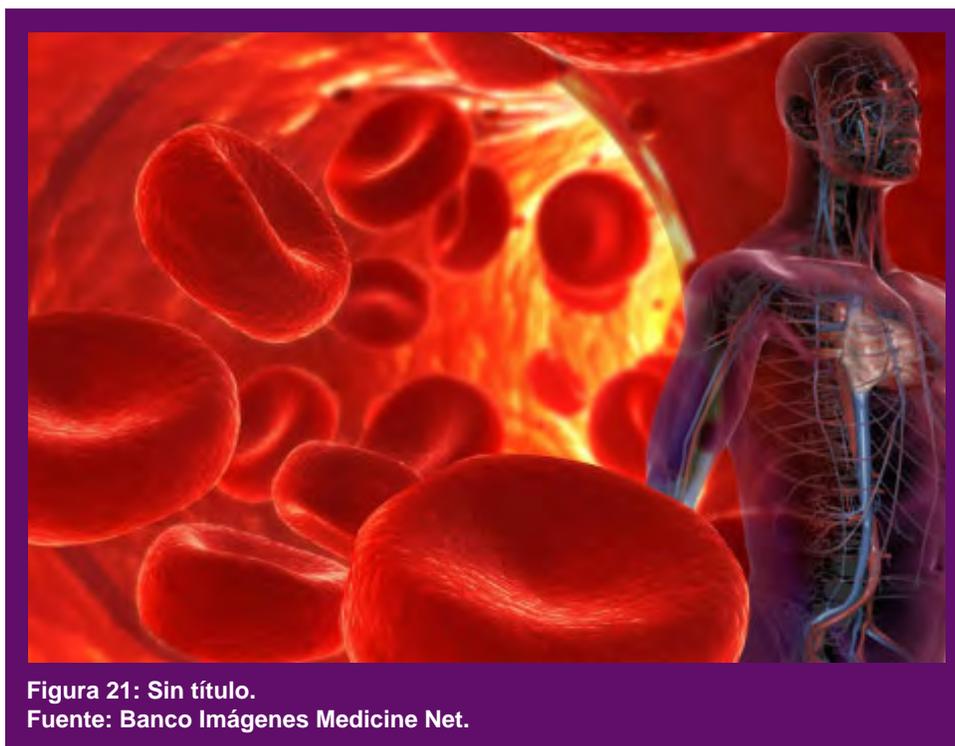


Figura 21: Sin título.
Fuente: Banco Imágenes Medicine Net.

Toxicidad.

•Hemorragia: Es la reacción adversa que se produce más menudo debido a la gran cantidad de interacciones que son posibles. Es habitual la aparición de hemorragia gingival al cepillarse los dientes, hematomas tras golpes ligeros, etc. Pero, el hecho más grave es que, en personas con una válvula cardíaca protética, un valor de **INR** de 5 puede originar una hemorragia cerebral mortal; por esta razón, el control de laboratorio (tiempo de protombina) debe ser frecuentemente y exhaustivo ^[22]. La warfarina cruza con facilidad la placenta y puede causar un trastorno hemorrágico en el feto ^[21], el acenocumarol no ha demostrado este efecto ^[20].

•Problemas óseos: Las proteínas fetales con porciones carboxiglutamato y que se encuentran en el hueso y la sangre pueden afectarse por la warfarina; el fármaco causa un defecto grave al nacer, caracterizado por la formación anormal del hueso. Por tal razón, nunca debe administrarse warfarina durante el embarazo ^[21].

•Necrosis: A veces ocurre necrosis cutánea por la menor actividad de la proteína C⁴² durante las primeras semanas del tratamiento. Rara vez el mismo proceso causa infarto franco de las mamas, tejido graso, intestino y extremidades. La lesión patológica vinculada con el infarto hemorrágico es la trombosis venosa, lo que sugiere que es causada por un decremento de la síntesis de proteína C ^[21]; esto provoca un estado procoagulante ^[20], inducido por la warfarina ^[21].

⁴²Proenzima que se encuentra normalmente en el plasma, y cuya síntesis en el hígado es dependiente de la vitamina K. Esta proteína es convertida en una proteasa activa por la acción de la trombina. La proteína Ca actúa específicamente degradando a los factores Va y VIIIa, con lo que limita la proyección de la cascada.

- Hepatotoxicidad: Pueden provocar hepatotoxicidad⁴³ , pero es infrecuente ^[20].
- Otros: hipersensibilidad, diarreas o alopecia⁴⁴. ^[20]



⁴³Enfermedad hepática tóxica inducida por drogas implica daño funcional o anatómico del hígado inducido por ingestión de compuestos químicos u orgánicos.

⁴⁴Disminución ó pérdida de cabello, localizada o generalizada, temporal ó definitiva de cualquier tipo u origen.

Administración y dosis.

En el tratamiento o la prevención de la **TVP** (Trombosis Venosa Profunda) y/o de la embolia pulmonar, una vez resuelto el accidente trombótico agudo (cirugía, trombosis) e instaurado el tratamiento con heparina intravenosa, debe administrarse un anticoagulante oral inmediatamente, incluso a la vez que la heparina, ya que los resultados óptimos no se obtienen antes de 5-7 días ^[22].

La dosificación depende del preparado; así, por ejemplo, el acenocumarol se inicia con una dosis de 4 mg el primer día, una de 4mg el segundo día y, a partir de aquí, se dosifica según la **INR** (razón normalizada internacional), que debe ser (de acuerdo con los últimos consensos de expertos) 2-3 en la **TVP** (Trombosis Venosa Profunda) de extremidades inferiores o de vena subclavia y en la embolia pulmonar ^[22].

El tratamiento con warfarina se inicia con las dosis estándar de 5 a 10 mg más que con las grandes dosis de carga utilizadas antes. El ajuste inicial del tiempo de protrombina requiere casi una semana, lo que suele dar lugar a una dosis de mantenimiento de 5 a 7 mg/día. Debe prolongarse el **TP** (tiempo de protrombina) hasta una concentración que represente una disminución de la actividad de protrombina del 25% de lo normal y mantenerse así durante el tratamiento a largo plazo. Cuando la actividad es menor a 20% conviene disminuir la dosis de warfarina u omitirla hasta que la actividad aumente por arriba de esa cifra ^[21].

Otras indicaciones fundamentales de estos preparados son: prevención de embolia cerebral en enfermedades cardiacas, como la fibrilación auricular, o

Administración y dosis.

en personas a las que se ha reemplazando una válvula cardiaca. En estos casos, la **INR** debe mantenerse estrictamente en los límites 2.5-3.5.

Si bien los anticoagulantes orales pueden utilizarse en otros procesos, como infarto agudo de miocardio, enfermedad arterial periférica o trombosis cerebral, no han mostrado mayor efectividad que los antiagregantes plaquetarios y sí un mayor riesgo, por lo que su uso en estos procesos es discutido ^[22].

En ocasiones los pacientes muestran resistencia a la warfarina, definida como avance o recurrencia de un suceso trombótico mientras se está dentro de los límites terapéuticos. Esos individuos pueden tener aumento en el objeto de la **INR** (que se acompaña de un incremento en el riesgo de hemorragia) o cambio a una forma alternativa de anticoagulante (p. ej., inyecciones diarias de heparina de bajo peso molecular). La resistencia a la warfarina se observa más a menudo en pacientes con cánceres avanzados, por lo general de origen gastrointestinal (síndrome de Trousseau⁴⁵). Un estudio reciente demostró la superioridad de heparina de bajo peso molecular sobre la warfarina para evitar la tromboembolia venosa recurrente en pacientes con cánceres ^[21].

Los límites terapéuticos del tratamiento con anticoagulantes orales se definen en términos de la razón normalizada internacional (**INR**). La **INR** recomendada para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad trombótica es 2 a 3. Los pacientes con algunos tipos de prótesis valvulares cardiacas (p. ej., de disco basculante) u otros trastornos médicos que aumentan el riesgo de trombosis tienen límites recomendados de 2.5 a 3.5 ^[21].

⁴⁵ Cuadro de tromboflebitis superficiales recurrentes atípicas debidas a un estado hipercoagulable o a cáncer del tubo digestivo. Suele presentarse en caso de enfermedades malignas biscerales, enfermedades del colágeno y discracias sanguíneas.

Reversión de la acción de la warfarina.

Reversión de la acción de la warfarina.

El efecto anticoagulante excesivo y la hemorragia por warfarina pueden revertirse con la interrupción del fármaco y administración de vitamina *K* oral o parenteral (fitonadiona), plasma fresco congelado, concentrados del complejo de protrombina y el factor recombinante VII (rFVIIa). La desaparición del efecto excesivo no tiene relación con la concentración de warfarina en plasma, sino más bien con el restablecimiento de la actividad normal de los factores de coagulación. Un exceso leve del efecto anticoagulante sin hemorragia tal vez no requiere más que el cese del fármaco. El efecto de la warfarina puede revertirse con rapidez en el contexto de una hemorragia grave con la administración del complejo de protrombina o rFVIIa acoplados con vitamina *K* intravenosa. Es importante señalar que debido a la vida media prolongada de la warfarina, tal vez no sea suficiente una sola dosis de vitamina *K* o de rFVIIa [21].



Figura 23: Konakion, fitometadiona (vitamina *K*1) sol.iny.10mg/ml.
Fuente: PD

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas y al número de factores que controlan la farmacodinamia de los anticoagulantes orales, las interacciones son muy frecuentes y, sobre todo, peligrosas. Por ejemplo, un desplazamiento del 1% de la fracción unida a proteínas plasmáticas de warfarina duplica la cantidad de fármaco libre que actúa y, por lo tanto, el riesgo hemorrágico se incrementa notablemente. Por ello, la toma conjunta de anticoagulantes orales con otros fármacos es motivo suficiente para incrementar la atención sobre los controles de laboratorio en estos pacientes, así como cuando incide con alguno de los factores que se describen a continuación ^[22]. (Ver Anexo 11).



Figura 24: Píldoras.
Fuente Banco Imágenes Medicine Net.

Factores que potencian el efecto anticoagulante.

En caso de obstrucción biliar, síndromes de mal absorción, etc., se dificulta la absorción intestinal de vitamina K, por lo que los anticoagulantes se encuentran con menos antagonista. La administración de antibióticos no absorbibles barre la flora saprófita intestinal, por lo que disminuye el aporte de vitamina K2. Fármacos que producen colestasis⁴⁶ y otros tipos de hepatopatías lesionan el sustrato de síntesis de los factores de coagulación, por lo que los anticoagulantes presentan un mayor efecto. Pero quizás el mayor grado de interacción, en este sentido, lo tienen con otros fármacos en la unión a proteínas plasmáticas, como ocurre con los **AINE** (aspirina, indometacina, etc.), los cuales pueden desplazar a los anticoagulantes, incrementar su fracción libre en plasma y potenciar su efecto anticoagulante de forma peligrosa [22].

Enfermedades

Factores endógenos.

Incrementan la **INR** (Razón Normalizada Internacional).

- Cáncer.
- Enfermedad de la colágena.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Diarrea.
- Fiebre.
- Enfermedades hepáticas, infecciosas ictericia.
- Hipertiroidismo.
- Mal estado nutricional.

⁴⁶Cualquier afección en la que se obstruye el flujo biliar debida a la presencia de cálculos, tumores o procesos inflamatorios o por ausencia de formación de bilis producida por una afección de las células hepáticas. Los síntomas clínicos son la presencia de heces decoloradas, ictericia, mala absorción de las grasas, las fosfatasa alcalinas y las transaminasas y de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K), además de prurito.

Factores que potencian el efecto anticoagulante.

- Esteatorrea⁴⁷ .
- Deficiencia de vitamina *K* ^[23].

Fármacos

- Fármacos que inhiben el metabolismo hepático.
- Fármacos que inhiben la función plaquetaria.
- Fármacos que desplazan a la warfarina de sus lugares de unión a la albúmina plasmática.
- Fármacos que inhiben la reducción de la vitamina *K*.
- Fármacos que disminuyen la disponibilidad de vitamina *K* ^[20].



⁴⁷Cantidades de grasa anormalmente elevadas en heces. Estas se caracterizan por presentar materia fecal maloliente y espumosa que flota. Es producida por uno o más defectos en la digestión y absorción de las grasas de la dieta.

Factores que potencian el efecto anticoagulante.

Alimentos

(Ver Tabla 4)

Tabla 4

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA WARFARINA CON SUPLEMENTOS/HIERBAS. ^[23]	
Alimentos que pueden interferir con el efecto de la Warfarina.	
Incrementan el metabolismo o reducen absorción.	Aguacate.
Mecanismo desconocido	Ginseng.
Alteran la función plaquetaria.	Capsaicina ⁴⁸ , aceite de pescado, Ginkgo biloba, regaliz ⁴⁹ , ajo, aceite de clavo, aceite de onagra.
Contienen derivados cumarínicos.	Anís, apio, manzanilla, trébol rojo.
Disminuye la producción de factores de coagulación.	Chinchona. ⁵⁰
Mecanismo desconocido.	Jugo de arándano, extracto de papáina, melatonina.
Otros.	Aguacate, lentejas, espinacas, brócoli, lechuga, espárragos, pepino, garbanzo, frijoles, vísceras de los animales.
Fuente: MOH Clinical Pharmacy practice Guidelines. Anticoagulation-Warfarin 2006. Ministry of Health, Singapore (GPC).	

⁴⁸Componente activo de los pimientos picantes (*Capsicum*), aunque aparece también en menor proporción en el jengibre.

⁴⁹Condimento antiguo con sabor anisado y agrisado usado como endulzante.

⁵⁰También conocida como quinina, es un alcaloide natural, blanco y cristalino, con propiedades antipiréticas, antipalúdicas y analgésicas. Tiene un sabor muy amargo. Es un estereoisómero de la quinidina.

Factores que antagonizan el efecto anticoagulante.

Factores que antagonizan el efecto anticoagulante.

Una dieta rica en verduras (espinacas, alcachofas) aporta mucha vitamina K, contrarrestando el efecto de los anticoagulantes orales. Los hipnóticos y otros inductores enzimáticos hepáticos aceleran la biotransformación de los anticoagulantes, por lo que disminuyen su efecto ^[22].

Enfermedades

Disminuyen la **INR** (Razón Normalizada Internacional).

- Edema
- Resistencia hereditaria a cumarínicos (mutación de la moléculas del ciclo de reactivación de la vitamina K) ^[23,21]
- Hiperlipidemia⁵¹
- Hipotiroidismo (disminución de la tasa de recambio de los factores de coagulación) ^[23,21].

Fármacos

- Vitamina K.
- Fármacos inductores de las enzimas P450 hepáticas.
- Fármacos que reducen la absorción ^[20].

⁵¹Trastorno caracterizado por la elevación de los niveles sanguíneos de los lípidos (colesterol y/o triglicéridos).

Principales factores que potencian el efecto anticoagulante.

PRINCIPALES FÁRMACOS QUE POTENCIAN EL EFECTO ANTICOAGULANTE.

Fármacos que inhiben el metabolismo hepático.

Algunos ejemplos de fármacos que interfieren con el metabolismo de la warfarina son: alopurinol (antigotoso), claritromicina (antimicrobiano), disulfiram (tratamiento de alcoholismo crónico), eritromicina (antimicrobiano), omeprazol (inhibidor de la bomba de protones), fenilbutazona (**AINE**), antidepresivos tricíclicos, propafenona (antiarrítmico), trimetoprima-sulfametoxazol (antimicrobiano) ^[23], cimetidina (antihistamínico H₂), imipramina (antidepresivo), cotrimoxazol (fungicida), cloranfenicol (antimicrobiano), ciproflaxacino, metronidazol (antimicrobiano), amiodarona (antiarrítmico), fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, miconazol y muchos antimicóticos azólicos. Los efectos estereoselectivos (la warfarina es un racemato y sus isómeros se metabolizan de forma distinta entre sí) ^[20].

El metronidazol, fluconazol y trimetoprim-sulfametoxazol también inhiben de manera estereoselectiva la transformación metabólica de la warfarina S ^[21].

Fármacos que inhiben la función plaquetaria.

El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia si se administra a pacientes tratados con warfarina, aunque esta combinación puede emplearse sin riesgo si se realiza un seguimiento estrecho (p. ej., Turpie, 1993). Otros fármacos **AINE** (antiinflamatorios no esteroideos) originan un aumento del riesgo de hemorragias, en parte debido a su efecto en la síntesis de tromboxano en las plaquetas y, en el caso de algunos **AINE**, por inhibición del metabolismo de warfarina, como se ha dicho anteriormente. Algunos antibióticos, como moxalactam y carbenicilina, inhiben la función plaquetaria.

Principales factores que potencian el efecto anticoagulante.

Fármacos que desplazan a la warfarina de sus lugares de unión a la albúmina plasmática.

Algunos **AINE** e hidrato de cloral, por ejemplo, aumenta transitoriamente la concentración de warfarina libre en el plasma. Este mecanismo rara vez provoca efectos clínicamente importantes, salvo que se acompañe de la inhibición adicional del metabolismo de warfarina, como es el caso de fenilbutazona (**AINE**)^[20].

Las pirazonas, fenilbutazona (**AINE**) y sulfinpirazona (antigotoso). Esos fármacos aumentan la hipoprotrombinemia e inhiben la función plaquetaria y pueden inducir una enfermedad ulcero péptica. Los mecanismos para su interacción hipoprotrombinémica⁵² son una inhibición estereoselectiva de la transformación metabólica oxidativa de la warfarina S (el isómero más potente) y el desplazamiento de la warfarina unida a la albúmina, que aumenta la fracción libre .

Fármacos que inhiben la síntesis de la vitamina K.

Entre estos fármacos cabe destacar a las cefalosporinas (antibiótico β lactámico)^[20]. Las cefalosporinas de tercera generación eliminan bacterias del tubo digestivo que producen vitamina *K* y, como la warfarina, también inhiben en forma directa a la reductasa del epóxido de vitamina *K*, habrá más propensión a hemorragias^[21].

⁵²Deficiencia de protrombina (factor II) en la sangre. Se caracteriza por el aumento de la tendencia a hemorragias. Las causas más frecuentes son la enfermedad hepática, que produce un déficit de vitamina *K*, y el tratamiento anticoagulante con cumarínicos.

Principales factores que potencian el efecto anticoagulante.

Fármacos que disminuyen la disponibilidad de vitamina K.

Los antibióticos de amplio espectro y algunas sulfamidas reducen la flora intestinal, que normalmente sintetiza vitamina K₂ (una forma de vitamina K elaborada por las bacterias intestinales), pero este efecto es poco importante, salvo que existan al mismo tiempo una deficiencia dietética.

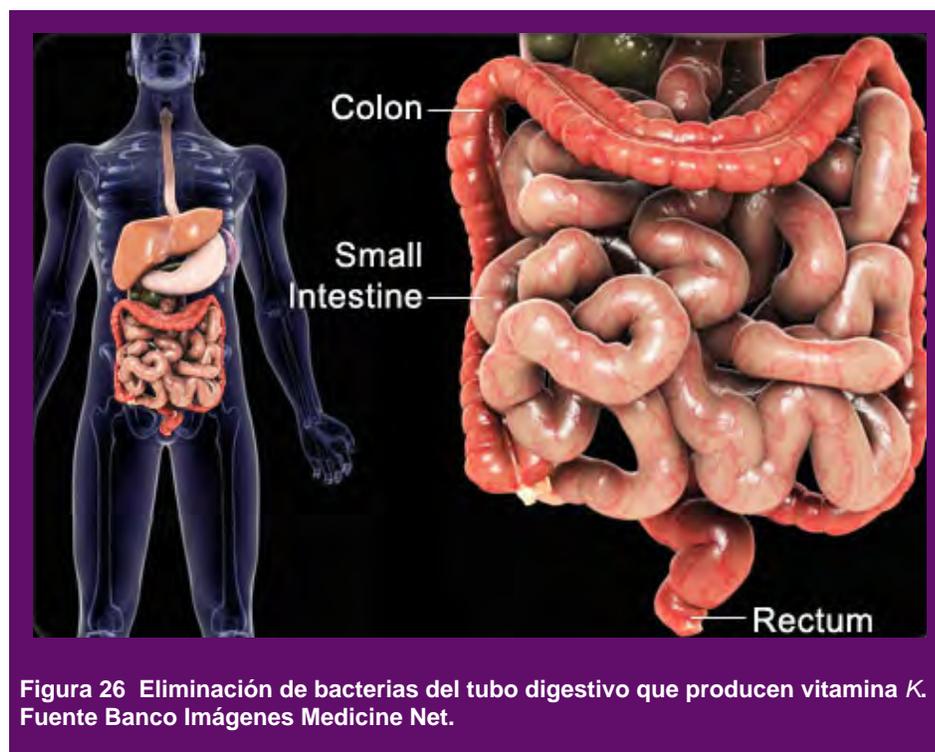


Figura 26 Eliminación de bacterias del tubo digestivo que producen vitamina K.
Fuente Banco Imágenes Medicine Net.

Principales factores que reducen el efecto anticoagulante.

Principales fármacos que reducen el efecto anticoagulante.

Fármacos que incrementan la síntesis de factores de coagulación.

La vitamina *K* está presente en algunas nutriciones parentales y preparados vitamínicos ^[20], estrógenos, propiltiouracilo (antitiroideo) ^[23].

Fármacos inductores de las enzimas P450 hepáticas.

La introducción enzimática (p. ej., rifampicina (antituberculoso), carbamazepina (antiepiléptico), barbitúricos, griseofulvina (antimicótico sistémico) ^[20], consumo crónico de alcohol ^[23] incrementan la velocidad de degradación de warfarina ^[20], causan disminución notoria del efecto anticoagulante de las enzimas hepáticas que transforman la warfarina racémica ^[21]. La inducción desaparece a veces lentamente después de suspender el fármaco, lo cual dificulta el ajuste correcto de la dosis.

Fármacos que reducen la absorción.

Los fármacos que se unen a la warfarina en el tubo digestivo, como colestiramina (tratamiento para la hipercolesterolemia) ^[20], colestipol (reducen niveles de colesterol) y sucralfato (protector de la mucosa gastroduodenal) ^[23] reducen su absorción ^[20].

Fármacos que concentran los factores de coagulación.

Los diuréticos como la clortalidona y espironolactona ^[21].

Principales factores que reducen el efecto anticoagulante.

Mecanismo desconocido

Fenitoína (anticonvulsivo) [23].



Figura 27 Sin título.
Fuente Banco Imágenes Medicine Net.

Fármacos que interfieren con mayor constancia.

Fármacos que interfieren con mayor constancia.

Requieren un cuidadoso y frecuente control del tratamiento anticoagulante. Si existe una alternativa terapéutica en el siguiente grupo se recomienda utilizarla.

Analgésicos-antiinflamatorios.

- Acido acetilsalicílico (en dosis elevadas).

Antimicrobianos y antiparasitarios.

- Cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim).
- Tetraciclinas (tetraciclina, doxicilina).
- Imidazoles (metronidazol, ketoconazol, ornidazol).

Hipolipemiantes.

- Fibratos (benzafibrato, fenofibrato) (efecto generalmente tardío).

Varios.

- Amiodarona (efecto tardío).

Fármacos que interfieren de forma inconstante.

Fármacos que interfieren de forma inconstante.

Requieren una mayor vigilancia del tratamiento anticoagulante, especialmente durante las primeras semanas de su administración, reduciendo el tiempo entre controles.

Analgésicos-antiinflamatorios.

- Sulfinpirazona.
- Indometacina.
- Naproxen.
- Dipironas (metamizol).
- Piroxicam.

Antimicrobianos y antiparasitarios.

- Macrólidos.
- Quinolonas (ciprofloxacino).
- Isoniacida.
- Clindamicina.

Hipolipemiantes.

- Simvastatina y ocasionalmente otros inhibidores de HMG-CoA.

Psicofármacos.

- Antidepresivos tricíclicos (imipramina).
- Paroxetina, fluoxetina.
- Clorpromacina.

Fármacos que interfieren de forma inconstante.

Varios.

- Clorpropamida y otras sulfonilureas.
- Antiulcerosos (cimetidina, ranitidina, omeprazol, ansoprazol).
- Tiroxina.
- Tamoxifeno.
- Disulfiram ^[24].



Figura 28 Sin título.
Fuente Banco Imágenes Medicine Net.

Fármacos que no interfieren de forma importante.

Antiinflamatorios.

- Diclofenaco, ibuprofen o fenoprofen, nabumetona, celecoxib, rofecoxib.

Estos antiinflamatorios, al menos en las dosis habituales, no producen una potenciación significativa de los anticoagulantes orales. Sin embargo, todos ellos pueden inducir lesiones en mucosa gástrica susceptibles de sangrar. Cuando se considere necesaria su administración, se valorará la posibilidad de asociar inhibidores de la secreción gástrica del tipo omeprazol o pantoprazol en dosis terapéutica, y prolongando su administración una semana tras suprimir el antiinflamatorio. Los compuestos de aluminio no han demostrado su eficacia en esta situación.

- Glucocorticoides.

Analgésicos.

- Paracetamol.
- Dextropropoxifeno.
- Codeina y dihidrocodeina.
- Tramadol.

Ansiolíticos.

- Diazepam, clorazepato y otras diazepinas.

Antidepresivos.

- Mianserina.

Antiácidos.

- Almagato.
- Magaldrato.

Fármacos que no interfieren de forma importante.

Antibióticos y antiparasitarios

- Ampicilina.
- Amoxicilina.
- Amoxicilina-clavulánico.
- Cloxacilina.
- Josamicina.
- Ofloxacina.
- Norfloxacino.
- Mebendazol.
- Acido pipemídico.

Antigotosos.

- Alopurinol.
- Colchicina (si provoca diarreas adelante la fecha del próximo control).

Antihistamínicos.

- Todos.

Antimigrañosos.

- Ergotamina.

Antiparkinsonianos.

- Levodopa.
- Biperideno.

Antidiabéticos orales.

- Todos excepto sulfonilureas.

Fármacos que no interfieren de forma importante.

Antitusígenos.

- Codeína.

Mucolíticos.

- Sin asociaciones, todos.

Broncodilatadores.

- Todos.

Hipotensores y vasodilatadores coronarios.

- Diltiazem.
- Nifedipino.
- Nitritos (todos).
- Verapamil.
- Atenolol.
- Propranolol.
- Metildopa.
- Prazosina.
- Captopril.
- Enalapril.

Cardiotónicos, diuréticos y asociados.

- Glucósidos cardíacos (todos).
- Diuréticos (todos).
- Potasio.

Laxantes.

- Lactulosa.
- Supositorios de glicerina.

Fármacos que no interfieren de forma importante.

Hipoglicemiantes.

- Insulinas ^[24].



Figura 29: Pastillas.
Fuente Banco Imágenes Medicine Net.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Las **HBPM** (heparinas de bajo peso molecular) se obtienen a partir de la **HNF** (heparina no fraccionada) por diversos procedimientos, obteniéndose productos con un peso molecular de 3.600-6.500 daltons. Las que existen en el mercado difieren entre sí por el método químico de fraccionamiento de la molécula de **HNF**, lo cual conlleva un distinto peso molecular y diferentes porcentajes de riqueza en fracciones moleculares de pequeño peso. Las más utilizadas son: dalteparina, nadroparina, tedelparina, logiparina, enoxaparina, tinzaparina y bemiparina ^[22].

Las fracciones de cadena más corta y la heparina de bajo peso molecular (**HBPM**) inhiben al factor X activado, pero tienen menos efectos sobre la trombina (IIa) que las especies de **HNF** ^[21]. Además tienen una menor afinidad por las proteínas plasmáticas, por las células endoteliales y por los macrófagos que la **HNF** ^[25]. No obstante, numerosos estudios han demostrado que las heparinas de **BPM**, enoxaparina, dalteparina y tinzaparina, son eficaces en varios trastornos tromboembólicos. De hecho, esas heparinas de **BPM**, en comparación con la **HNF**, tienen eficacia equivalente, mayor biodisponibilidad y una eliminación más lenta desde el sitio de inyección subcutánea y menos necesidades de dosis frecuentes (es suficiente una o dos veces al día).

La heparina disponible en el comercio se extrae de la mucosa intestinal porcina y pulmón bovino. La enoxaparina se obtiene de las mismas fuentes que la heparina regular, pero las dosis se especifican en miligramos. Por otra parte, dalteparina, tinzaparina y danaparoid (son heparanoides de bajo peso molecular que contienen sulfato de heparán, sulfato de dermatán y sulfato de condroitina), son específicas contra unidades de factor Xa ^[21].

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR.

Las **HBPM** tienen una respuesta antitrombótica predecible y no necesitan control de laboratorio, salvo en caso de insuficiencia renal importante, obesidad mórbida o embarazo. En estos casos hay que medir la actividad anti-Xa. Existen menos complicaciones hemorrágicas y trombopenia que con la **HNF** [25].



Figura 30: Heparina de bajo peso molecular.
Fuente Banco Imágenes Medicine Net.

Aspectos químicos y farmacocinética.

Las **HBPM** se administran por vía subcutánea por lo cual tiene mejor absorción desde el tejido celular subcutáneo (biodisponibilidad del 87-98%)^[22]. Tiene menor unión a células endoteliales, todo lo cual determina que su semivida sea casi el doble de la correspondiente a la **HNF**^[22] medida como actividad anti Xa (antitrombótica), es de unas 4 horas. Tras una administración endovenosa es de unas 2 horas frente a los 45–60 minutos de la **HNF**^[25].

Su metabolismo es independiente de la dosis (cinética de primer orden), fundamentalmente renal, lento y prácticamente completo a las 24 horas^[25], por lo que sus efectos son más predecibles y pueden aplicarse con menos frecuencia (una o dos veces al día)^[20].

La **HBPM** no prolongan el **TTPA** (tiempo parcial de tromboplastina activado); a diferencia de la heparina no fraccionada, el efecto de una dosis habitual es suficientemente predecible y no requiere monitorización. Se eliminan principalmente por excreción renal y la heparina no fraccionada se utiliza preferentemente en la insuficiencia renal. Son al menos tan seguras y eficaces como la heparina no fraccionada y de empleo más cómodo, ya que se puede enseñar a los pacientes a que se inyecten ellos mismos en su casa y generalmente, no es necesario realizar análisis de sangre ni ajustes de dosis^[20]. (Ver Tabla 5)

Aspectos químicos y farmacocinéticos.

Tabla 5

DIFERENCIAS DE LAS HBPM CON CONSECUENCIAS FARMACOCINÉTICAS. ^[25]	
Ventajas	Consecuencias.
<p>Unión disminuida a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteínas plasmáticas. • Proteínas de la pared vascular. 	Elevada biodisponibilidad.
<p>Unión disminuida a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células endoteliales. • Macrófagos. 	Vida media prolongada por eliminación regular.
<p>Interacción disminuida con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas. • Productos de activación plaquetar. • Proteínas con acción en la hemostasia primaria. 	Efecto antitrombótico más eficaz y más seguro.
Elevada concentración de cadenas de < de 18 sacáridos.	Mayor efecto anti-Xa.

Mecanismos de acción.

El mecanismo de acción de las heparinas consiste en la unión con la **AT-III** (antitrombina III⁵³), acelerando de esta forma la unión de esta proteína con algunos factores de la coagulación, si bien son la trombina (factor IIa) y el factor Xa los más directamente afectados por la **AT-III**. De esta unión se deriva una modificación de los residuos de arginina de la **AT-III**, sitios por los que se une la trombina, multiplicándose por 10^6 la velocidad de unión de la AT-III con la trombina ($1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$ en ausencia de heparina y $2 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$ tras la activación por heparina), impidiendo que esta configure la vía común de la coagulación plasmática. Por otra parte, la **AT-III** se une al factor Xa, formando un complejo binario que inactiva a dicho factor.

La interacción de las heparinas con la **AT-III** requiere una unión directa entre ambas moléculas, pero existe una diferencia estructural que condiciona la inhibición de la trombina o del factor Xa: para inhibir con eficacia la trombina, es necesaria la unión de la heparina con la **AT-III** y con la propia trombina, mientras que la inhibición del factor Xa solo requiere una interacción de la heparina con la **AT-III**.

La inhibición de la trombina y del factor Xa conlleva un efecto farmacológico anticoagulante y una consecuencia global antitrombótica. La inhibición específica del factor Xa mantiene el poder antitrombótico, pero disminuye el poder anticoagulante. Hoy en día se acepta que la potencia anticoagulante está inherentemente unida a las complicaciones hemorrágicas de las heparinas, y el poder antitrombótico a sus efectos terapéuticos. Por lo tanto, la búsqueda de moléculas que se unan lo más específicamente posible a la

⁵³Glicoproteína de 60 Kda sintetizada en el hígado sin depender de la vitamina K, es considerada la principal inhibidora de la coagulación. Esta proteína actúa inhibiendo irreversiblemente a varios factores procoagulantes activos, el principal de los cuales es la trombina; aunque también actúa sobre la calicreína y los factores Xa, XIa y XIIa.

Mecanismos de acción.

AT-III sin afectar a la trombina, es decir, con selectividad sobre el factor Xa, constituyó un punto clave en la investigación sobre estos productos.

No obstante, estas moléculas (**HBPM**), aunque se diferencian claramente de la **HNF**, presentan algún efecto inhibitor sobre la trombina [22].

Las **HBPM** incrementan la actividad de la antitrombina III sobre el factor Xa pero no sobre la trombina, debido a que las moléculas son demasiado pequeñas para fijarse tanto en la enzima como al inhibidor, algo fundamental para la inhibición de la trombina, pero no para la del factor Xa [20].

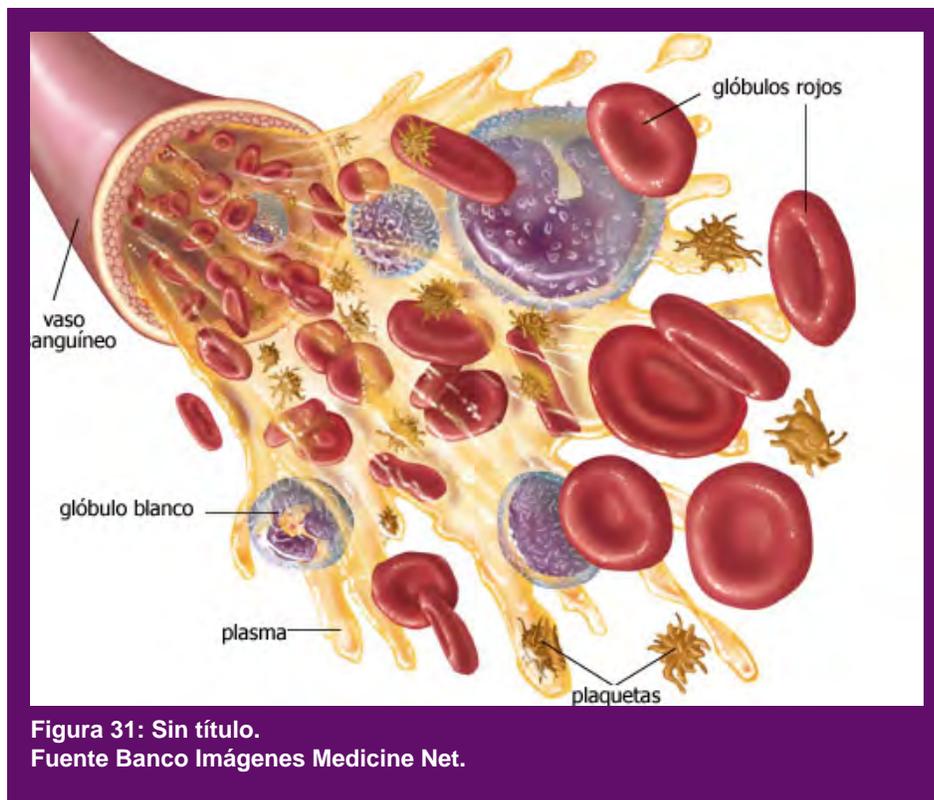


Figura 31: Sin título.
Fuente Banco Imágenes Medicine Net.

Toxicidad.

•*Hemorragia:*

Es la complicación más frecuente de las **HNF** y se debe a su acción antitrombótica. El riesgo de hemorragia, generalmente tras un traumatismo se multiplica en personas mayores de 60 años, en bebedores alcohólicos crónicos o en personas con cifras bajas de aclaramiento renal. Las **HBPM** presentan un menor índice de hemorragia que dosis anticoagulantes de **HNF** (1.000UI/hora por vía intravenosa en infusión continua), pero se han descrito porcentajes de sangrado similares a los presentados por dosis antitrombóticas de **HNF** cálcica (2.500-5.000 UI cada 12 horas por vía subcutánea) ^[22].

•*Trombocitopenia.*

La trombocitopenia inducida por heparina es un estado de hipercoagulabilidad sistémica que ocurre en 1 a 4% de los individuos tratados con **HNF** durante un mínimo de siete días ^[21].

La activación de las plaquetas causada por las **HNF** origina un desgaste de los trombocitos circulantes, con independencia de una activación plaquetaria mediante su unión con **IgG** estimulada por la **HNF**. En casos de pacientes con antecedentes de trombocitopenia se pueden tomar distintas decisiones: adjuntar antiagregantes plaquetarios a la **HNF**, cambiar a **HBPM** (han demostrado un índice bajísimo de trombocitopenia inducida) ^[22], suelen utilizar danaparoido o un inhibidor directo a la trombina ^[20].

•*Osteoporosis.*

Se relaciona con una mayor resorción ósea, debido a un estímulo de la colagenasa, dependiente más de la dosis que de la duración del tratamiento

o del tamaño de la molécula. No obstante, las **HBPM** presentan una menor tasa de osteoporosis⁵⁴ .

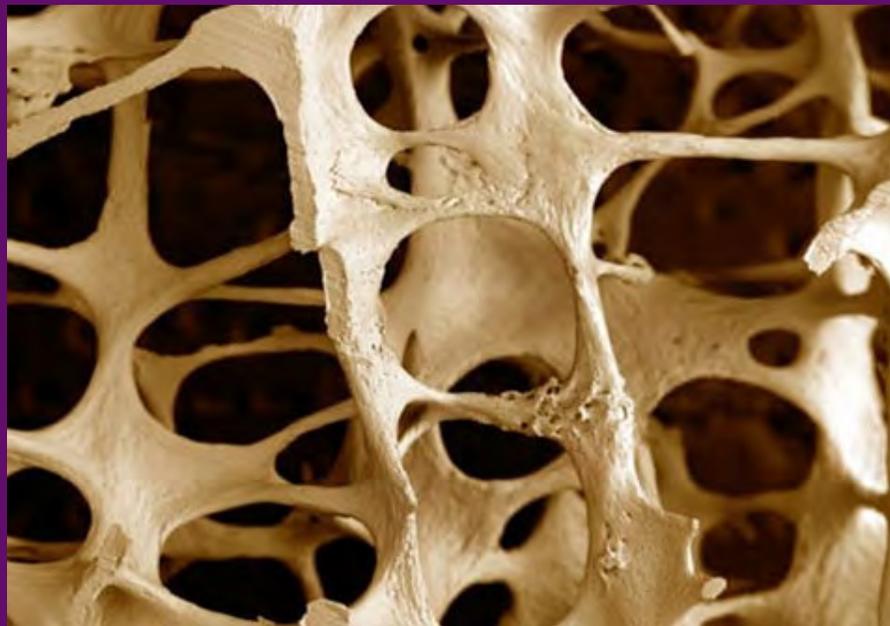


Figura 32: Osteoporosis.
Fuente Banco Imágenes Medicine Net.

•***Necrosis dérmica.***

Es infrecuente y se relaciona con una reacción antígeno-anticuerpo en el sitio de inyección, asociada a la acumulación de plaquetas activadas.

•***Inhibición de la producción de aldosterona.***

Sólo ocurre con dosis muy altas (>20.000 UI/día o más) y origina hiperpotasemia⁵⁵ ; por esta razón, en personas con insuficiencia cardíaca hay que seguir un control más estricto ^[22].

⁵⁴Enfermedad en la cual disminuye la cantidad de minerales en el hueso, perdiendo fuerza en el hueso trabecular y reduciéndose la zona cortical por un defecto en la absorción del calcio, lo que los vuelve quebradizos y susceptibles de fracturas y de microfracturas, y puede llevar a la aparición de anemia o ceguera.

⁵⁵Nivel elevado de potasio plasmático, por encima de 5.5 mmol/L. Sus causas pueden ser debido a un aumento del aporte, redistribución o disminución de la excreción renal. Niveles muy altos de potasio constituyen una urgencia médica debido al riesgo de arritmias cardíacas.

•Reacciones de hipersensibilidad.

Son raras con heparina, pero más frecuente con protamina, antagonista de anticoagulantes (también presentan sensibilidad a protamina los pacientes tratados con insulina zinc protamina). Esta proteína se extrae de huevas de pez, por lo que algunas personas con alergia al pescado pueden presentar sensibilidad a protamina [20].



Figura 33: Insulina Humalog Mix 25 100ml.
Fuente PD.

Administración y dosis.

Las **HBPM** se administran por vía subcutánea ^[20]. La dosificación de las heparinas **BPM** con base en el peso corporal da como resultado una farmacocinética y una concentración plasmática predecibles en pacientes con función renal normal. Por tanto, las cifras de heparina de **BPM** se pueden determinar en unidades de inhibidores del factor Xa. Las concentraciones terapéuticas máximas, determinadas 4 horas después de su administración, deben ser 0.5 a 1 unidades/ml para su dosificación cada 12 horas, y de casi 1.5 unidades/ml para la dosificación una vez al día ^[21].

Las **HBPM** y el pentasacárido presentan una muy buena relación dosis-efecto, por lo que no es necesario su control de laboratorio ^[22].



Figura 34: Sin título.
Fuente Banco Imágenes Medicine Net.

Reversión de la acción de la heparina.

Reversión de la acción de la heparina.

La acción anticoagulante excesiva de la heparina se trata con la interrupción del fármaco. Si ocurre hemorragia está indicada la administración de un antagonista específico, como el sulfato de protamina. La protamina es un péptido muy alcalino que se combina con la heparina para formar un complejo estable carente de actividad anticoagulante. Por cada 100 unidades de heparina restantes en el paciente se administra 1 mg de sulfato de protamina por vía intravenosa; la velocidad de inyección no debe rebasar 50mg en ningún periodo de 10 minutos. Debe evitarse el exceso de protamina, que también tiene un efecto anticoagulante.

La neutralización de la heparina de bajo peso molecular con protamina es incompleta. La experiencia limitada sugiere que se puede usar 1mg de sulfato de protamina para neutralizar de manera parcial 1 mg de enoxaparina. La protamina no revierte la actividad del fondaparinux (antitrombótico sintético). El exceso de danaparoid (anticoagulante que inhibe actividad del factor X) se puede retirar por plasmaféresis (extracción de plasma del cuerpo) ^[21].

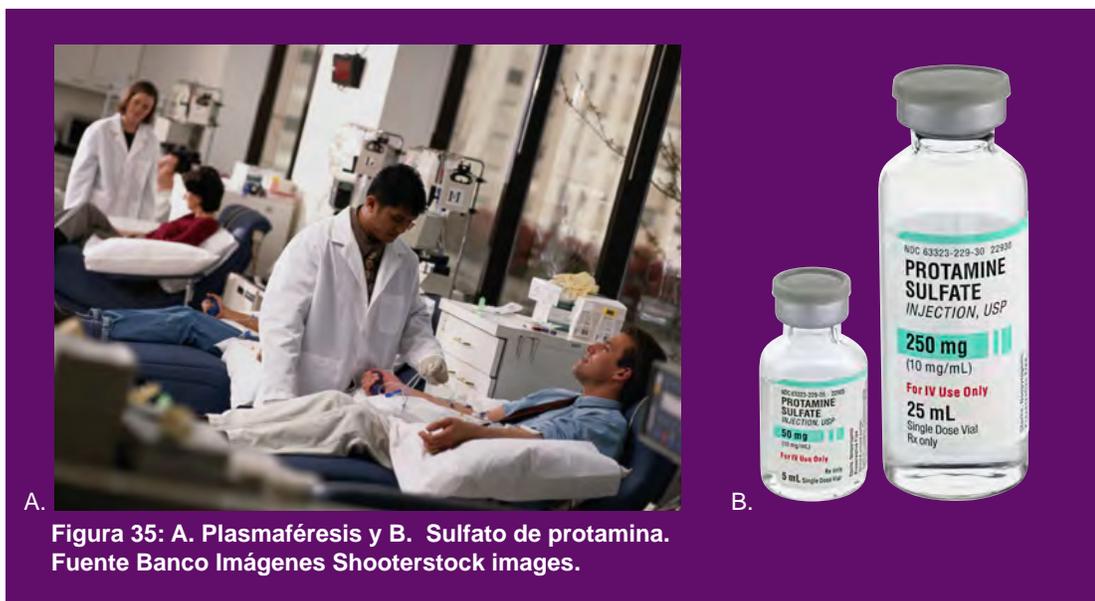


Figura 35: A. Plasmaféresis y B. Sulfato de protamina.
Fuente Banco Imágenes Shooterstock images.

MANEJO PREQUIRÚRGICO

MANEJO PREQUIRÚRGICO

Los trastornos que sufren los pacientes con **SAAF** constituyen un problema de interés a ser considerado por el cirujano dentista en su práctica diaria. La propensión al sangrado profuso, considerando también que no solo están sujetos a esta consecuencia sino también a un episodio trombótico, hace de ellos un grupo especial que requiere atención cuidadosa para eludir posibles complicaciones postoperatorias ^[26].

El manejo perioperatorio de los pacientes en tratamiento con warfarina y sometidos a un procedimiento quirúrgico oral es un problema clínico frecuente y difícil. A pesar de que las extracciones dentales se consideran procedimientos quirúrgicos relativamente menores y se asocian con poca pérdida de sangre, la terapia con warfarina puede aumentar el riesgo de sangrado excesivo durante o después de la extracción.

La interrupción de la terapia con warfarina expone al paciente a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, lo cual puede resultar en una discapacidad grave o incluso, en la muerte. De este modo, la transición a **HBPM / HNF** es necesaria para pacientes con alto riesgo de un episodio tromboembólico. Sin embargo, este protocolo se asocia con aumento de gastos, de tiempo consumido, y el trabajo ^[27].

Los anticuerpos antifosfolípido suelen interferir con las pruebas *in vitro* de la hemostasia, al impedir el anclaje de las proteínas de la coagulación a las superficies de los fosfolípidos. No hay un consenso en cuanto al método óptimo para asegurar la anticoagulación perioperatoria adecuada en el **SAAF**.

MANEJO PREQUIRÚRGICO.

Graves complicaciones perioperatorias (incluyendo el **SA AFC**) pueden ocurrir a pesar de la profilaxis en pacientes positivos para **AAF**, ya que corren el riesgo adicional de trombosis cuando se someten a procedimientos quirúrgicos.

Por lo tanto, las estrategias perioperatorias deben estar claramente identificadas antes de cualquier procedimiento quirúrgico, farmacológico y las intervenciones físicas antitrombóticas deben ser utilizadas con fuerza; períodos sin anticoagulación deben mantenerse a un mínimo absoluto ^[13].

El cirujano dentista, debe familiarizarse con el manejo de este trastorno ya que requiere de un trabajo en equipo de tipo multidisciplinario, con el fin de brindarle al paciente una mejor atención y minimizar las complicaciones propias de su condición ^[28].

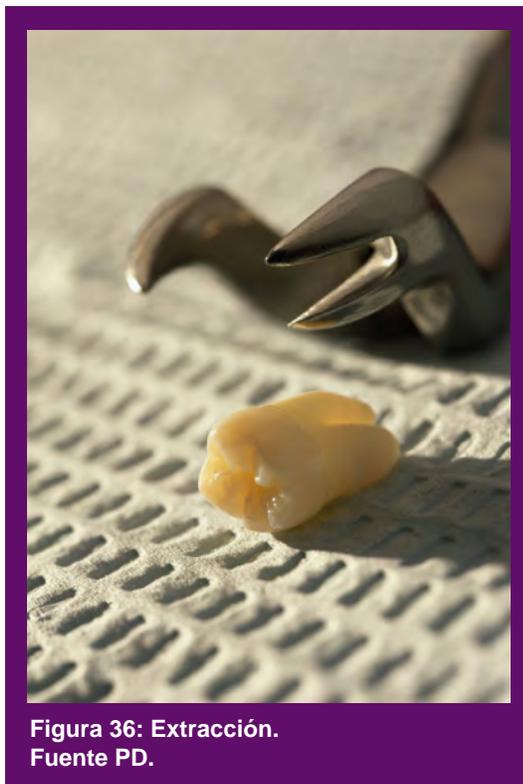


Figura 36: Extracción.
Fuente PD.

•Historia clínica

Una historia clínica precisa es esencial para evaluar el estado general de salud de los pacientes en tratamiento con anticoagulante oral, y para asegurar que las condiciones en las que se encuentra el paciente que está siendo anticoagulado son estables ^[29]. (Ver Anexo 12)

Antes de indicar una cirugía oral, valoraremos las condiciones de comorbilidad⁵⁶ que pueden potenciar un problema de sangrado existente que incluyen enfermedades hepáticas, trastornos de la médula ósea, obstrucción del tracto biliar, malabsorción de vitamina *K*, enfermedad renal y el cáncer como la leucemia. El aumento de la inflamación de los tejidos orales en los pacientes en **TAO** (tratamiento con anticoagulante oral) puede contribuir a un sangrado excesivo, incluso en procedimientos menores ^[30].

•Análisis radiológico



Figura 37 Ortopantomografía.
Fuente Banco Imágenes Shooterstock images.

⁵⁶Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.

•**Análisis de laboratorio**

Días previos a la extracción (72-48 horas), el paciente tiene que solicitar una cita para la determinación de la **INR** y consulta de anticoagulación oral (**AO**), para comprobar que este se halle dentro del margen terapéutico, y no es, en ningún caso excesivo, que cifras anormales sean motivo por el que quede suspendida la extracción ^[31]. La validez de dicho estudio hematológico tendrá como máximo 15 días. El nivel terapéutico de los pacientes con **SAAF** es una **INR** de 2.5-3.5 ^[24].

Una **INR** de 2.5 a 3.5 ó 4 se recomienda para las válvulas cardíacas mecánicas por la American Heart Association / American College of Cardiology y la Sociedad Europea de Cardiología / Comité Británico de Estándares en las recomendaciones de Hematología, respectivamente. Una **INR** por encima de este rango puede aumentar el riesgo del paciente de un episodio de sangrado espontáneo o inducido quirúrgicamente, mientras que una **INR** por debajo del nivel terapéutico deseado aumenta el riesgo de tromboembolismo y accidente cerebrovascular isquémico ^[32].

•**Suspensión de la terapia anticoagulante oral.**

Se recomienda suspender la warfarina 5 días antes, en el paciente que requiere un procedimiento quirúrgico y tiene una **INR** entre 2 y 3. La suspensión será de 6 días antes en el paciente con una **INR** de 3 a 4.5 ^[23].

•**Transición a la terapia puente con HBPM.**

La enoxaparina es la **HBPM** más utilizada, pero hay 5 preparativos más de **HBPM**: ardeparin, dalteparina, nadroparina, reviparina y tinzaparina ^[29]. La enoxaparina se administra 1mg/kg subcutáneo, 36 horas después de la última dosis de warfarina ^[23].

Puesto que la vida media de la **HBPM** es relativamente corta (2-4 horas), por lo general puede ser interrumpida de 4 a 6 horas antes del tratamiento dental ^[29]. Se recomienda suspender la terapia de **HBPM** por vía subcutánea 12 a 24 horas antes de extracciones dentales en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo ^[27]. El plan puede variar dependiendo del riesgo de tromboembolismo del paciente ^[29].

Drogas como el metronidazol, eritromicina, la aspirina, antiepilépticos y sustancias antifúngicas también pueden interactuar con la warfarina y afectar su acción. La hemorragia también se ha asociado con el uso de remedios herbales. Las hierbas y suplementos dietéticos tales como ajo, ginkgo y ginseng, inhiben la adhesión y agregación plaquetaria, o puede contener cumarinas. La hierba de San Juan es un remedio popular, se utiliza para tratar la depresión leve, la cual reduce el efecto anticoagulante de la warfarina. Para controlar esta posible interacción con los remedios herbales, a todos los pacientes se les aconseja que dejen de tomarlos por lo menos 2 semanas antes de la extracción. Los dentistas deberían preguntar a sus pacientes si utilizan remedios herbales ^[33].

•**Administrar profilaxis antibiótica**

A) No alérgicos a la penicilina.

Amoxicilina: 2 gr, por vía oral, una hora antes del procedimiento.

B) Alérgicos a la penicilina.

Azitromicina: 500 mg, por vía oral, o clindamicina 600 mg, por vía oral, una hora antes del procedimiento.

Procedimientos odontológicos en los que está indicada la profilaxis

- Extracción dentaria.
- Manipulaciones para el diagnóstico y tratamiento de la periodontitis.
- Colocación de implantes dentales.
- Endodoncia y cirugía apical.
- Limpieza bucal.
- Colocación de bandas ortodóncicas.
- Inyecciones de anestésico local intraligamentosas ^[24].

De acuerdo con los consultores expertos, una dosis única de antibióticos profilácticos no afecta la capacidad del paciente para conseguir una hemostasia adecuada después de un procedimiento dental de rutina. Sin embargo, el tratamiento prolongado con ciertos antibióticos crea un aumento potencial de hemorragia a causa de la deficiencia de vitamina *K* secundarios a los efectos sobre la flora gastrointestinal ^[29].



Figura 38 Sin título.
Fuente Banco Imágenes Shutterstock images.

MEDIOS HEMOSTÁTICOS

MEDIOS HEMOSTÁTICOS

La cirugía oral en los pacientes en terapia con anticoagulantes origina una importante cuestión: reducir de forma transitoria la dosis de la terapia anticoagulante y exponerse al riesgo de tromboembolismo, o de seguir la terapia anticoagulante y por lo tanto exponerse al riesgo de un exceso de sangrado postoperatorio. Un método hemostático eficaz es de elevada importancia en estos pacientes, porque de esta manera pueden evitar suspender su terapia anticoagulante y el riesgo de un exceso de sangrado. La importancia de un producto hemostático eficaz aumenta si se toma en consideración que el sangrado postoperatorio no está relacionado con el valor de la **INR**, cuanto más con el grado de inflamación local del tejido ^[34].

En los últimos años, varios investigadores se han orientado hacia un tratamiento quirúrgico que contempla la combinación de la terapia anticoagulante con el uso de productos hemostáticos locales y por medio de adhesivos biológicos. Sin embargo pocos estudios han analizado la relación entre el grado de seguridad del método hemostático, grado de trauma quirúrgico e intensidad del tratamiento anticoagulante. El resultado de estos estudios clínicos depende de la técnica quirúrgica adoptada, además de la eficacia del producto empleado como hemostático ^[35]. (Ver Tablas 6 y 7).

Scully y Wolff informan que las medidas locales de hemostasia tienen menos probabilidades de tener éxito cuando se complica la situación de los tejidos blandos por la inflamación. ^[36].

MEDIOS HEMOSTÁTICOS.

AGENTES HEMOSTÁTICOS LOCALES COMUNES APROBADOS PARA USO EN CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL.¹³⁷⁾
 Tabla 6

Agente local.	Descripción.	Características.
Gelfoam.	Esponja de gelatina. Se absorbe en 3-5 días.	La adición de trombina tópica mejora la eficacia.
Surgicel.	Celulosa oxidada regenerada. Se expande en contacto con la sangre, mejorando la hemostasia por presión mecánica de la matriz.	La trombina es eficaz con este agente, debido a los factores de pH.
Avitene.	Colágeno microfibrilar. Atrae a las plaquetas, estimula la agregación. Insoluble en agua.	La trombina es eficaz con este agente, debido a los factores de pH. Útil en el establecimiento de sangrado moderado a severo.
Colla-Cote, -Tape, -Plug	A base de agente colágeno Matriz de la cascada de coagulación.	Puede ser moldeado para adaptarse a las necesidades. Se absorbe en 10-14 días. Eficacia hemostática útil en el establecimiento de sangrado moderado a severo.
Recothrom.	Trombina tópica Convierte el fibrinógeno en fibrina	Es útil con Gelfoam y en el establecimiento de sangrado moderado a severo.
Cyklokapron.	Ácido tranexámico. Inhibe competitivamente la conversión del plasminógeno en plasmina. También inhibe directamente la actividad de la plasmina.	Eficacia hemostática como enjuague bucal post-operatorio.
HemCon Dental	Basados en agentes de quitosano. Atracción electrostática entre los glóbulos rojos y las plaquetas y el apósito.	Los primeros estudios han sugerido que el colágeno supera a la presión con gasa. Demuestra su eficacia hemostática en el tratamiento de lesiones traumáticas. Puede tener propiedades bacteriostáticas.

Datos de Little et al, la sala 6 y Smith, Spangler et al, Pototski et al, Sindet-Pedersen et al, Carter y otros, Carter y Goss, de 48 años y Patatianian y Fugate. Aldridge y Cunningham. El tratamiento de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante. J Oral Surg 2010 Maxillofac.

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico (Cyklokapron), es una sustancia utilizada en medicina para neutralizar el sistema de fibrinólisis. Su mecanismo radica en un bloqueo de la formación de plasmina⁵⁷ mediante la inhibición de la actividad proteolítica de los activadores de plasminógenos, esto en definitiva inhibe la disolución de coágulos (fibrinólisis). Por ello, se denomina antifibrinolítico (inhibidor de la fibrinólisis).

Origen y producción.

El ácido tranexámico es una sustancia sintética semejante a la lisina.

Mecanismo.

Bloquea el punto de enlace de la lisina en la enzima de la fibrinólisis plasmina, esencial para el enlace de la plasmina a la fibrina. De este modo se bloquea el efecto normal de la plasmina, la disolución de coágulos (fibrinólisis). En dosis reducidas, el ácido tranexámico actúa como inhibidor competitivo de la plasmina, en dosis elevadas como inhibidor no competitivo.

Farmacocinética.

Absorción y biodisponibilidad.

El ácido tranexámico tiene una biodisponibilidad de 30 a 50% tras la administración por vía oral. El volumen de distribución oscila entre 9 y 12 L; y el valor de la vida media es de 2 horas.

⁵⁷Se encarga de la degradación de las redes de fibrina, que pasarán a ser fibrinopéptidos solubles tras la fibrinólisis. Estos productos de degradación de la fibrina (FDF), como el Dímero-D, son eliminados normalmente por proteasas en los macrófagos del hígado y el riñón.

Metabolismo

Se metaboliza de forma mínima en el hígado. Como productos metabólicos, se han encontrado en la orina ácido carboxílico (1% de la dosis administrada) y la forma acetilizada del ácido tranexámico (0,1% de la dosis administrada).

Eliminación

La eliminación se efectúa en un 95% por los riñones y el aparato urinario (eliminación renal).

Interacciones

- **Factor IX.** Cuando se administra ácido tranexámico junto con factor IX se ha observado un riesgo elevado de trombosis.

Indicaciones

- **Extracción dental o hemorragias en la encía en caso de hemofilia.** Para evitar o reducir hemorragias.
- **Hiperfibrinólisis generalizada o local.** Reducción de la hiperfibrinólisis provocada bien por sobresecreción de plasmina (hiperplasminemia) o como consecuencia de un tratamiento trombolítico con estreptocinasa⁵⁸, por ejemplo. Puede aparecer una fibrinólisis local elevada en caso de operaciones de próstata y operaciones en el aparato urinario, hemorragias recidivantes en el tubo digestivo, colitis ulcerosa, hipermenorrea⁵⁹ esencial o inducida por **DIU** (dispositivo intrauterino), hemorragias nasales y tras extracciones dentales en pacientes con trastornos de la coagulación sanguínea (coagulopatías⁶⁰).

⁵⁸Activador fibrinolítico que potencia la conversión de plasminógeno en la enzima fibrinolítica plasmina. Se utiliza en el tratamiento de determinados casos de embolismo pulmonar y coronario.

⁵⁹Sangrados menstruales muy abundantes tanto en el tiempo como en la cantidad de sangre.

⁶⁰Trastorno del sistema de coagulación que funciona deficientemente (hipocoagulabilidades congénitas, como la hemofilia o la enfermedad de Von Willebrand; hipocoagulabilidades adquiridas, como la falta de síntesis de factores de coagulación; presencia de anticoagulantes circulantes; exceso de consumo de factores o hiperdestrucción) o en exceso (trombosis e hipercoagulabilidad).

MEDIOS HEMOSTÁTICOS.

- **Antídoto para fibrinolíticos.** El ácido tranexámico también se emplea como antídoto en caso de bloqueo de fibrinolíticos como la estreptocinasa. En este caso también se administra como sustancia alternativa el inhibidor de la proteinasa (antiplasmina) aprotinina⁶¹ (Trasylol).
- **Disminuir el volumen de sangrado menstrual.** Durante el tiempo de sangrado disminuye la cantidad de éste. Está también indicado para la profilaxis y el tratamiento de los episodios agudos de angioedema hereditario (AEH)

Dosis y administración

Extracción dental en caso de hemofilia. 10 mg/kg de peso corporal por dosis individual administrada lentamente por vía intravenosa (o como infusión) antes de la extracción dental. Dosis diaria de 25 mg/kg de peso corporal administrado por vía oral repartida entre 3 ó 4 dosis individuales. Como alternativa un día antes de la extracción dental se pueden administrar por vía oral 25 mg/kg de peso corporal por dosis individual repartidos en 3 ó 4 dosis individuales.

La dosis estándar en caso de fibrinólisis local es de 1 a 2 ampolletas administradas lentamente por vía intravenosa (0,5-1 g de ácido tranexámico) preferiblemente como infusión lenta durante 10 minutos o con 2 ó 3 comprimidos en dos o tres tomas diarias respectivamente. En caso de fibrinólisis generalizada grave se administra lentamente por vía intravenosa 1 g (2 ampolletas) en intervalos de 6 a 8 horas observando la proporción 15 mg/kg de peso corporal.

⁶¹Polipéptido serina inhibidor de proteasas aislado del pulmón bovino que inhibe múltiples proteasas incluyendo tripsina, quimotripsina, plasmina, activador tisular del plasminogenio y calicreína tisular y plasmática.

MEDIOS HEMOSTÁTICOS.

A causa de la eliminación casi exclusivamente renal de esta sustancia, en caso de insuficiencia renal debe reducirse esta dosis, en especial en tratamientos prolongados, para que el ácido tranexámico no se acumule en el plasma. Dependiendo de la presencia de creatinina en el suero, se reducirá el número de dosis individuales al día.

Efectos secundarios

- **Reacciones alérgicas.** Aparecen tanto de forma sistémica (en todo el cuerpo) como en forma de erupciones cutáneas.
- **Formación de trombosis.** El ácido tranexámico puede provocar especialmente en pacientes con propensión a la trombosis (trombofilia), ya sea natal o adquirida, una formación o incremento de trombosis. Las trombosis pueden provocar embolias (embolia pulmonar, apoplejía).
- **Fibrilación auricular.** Riesgo incrementado de apoplejía⁶².
- **Trastornos visuales.** El ácido tranexámico puede provocar en personas trastornos visuales. En experimentos con animales se han descrito daños en la retina.

Contraindicaciones

- **Lactancia.** El ácido tranexámico se filtra en la leche materna (en concentraciones mínimas).
- **Hemorragias**⁶³ **en el tracto urinario.** El empleo de ácido tranexámico puede atascar el uréter y provocar así una acumulación de orina.

⁶²Suspensión súbita y completa de las funciones cerebrales, debida comunmente a derrame sanguíneos en el encéfalo o las meninges caracterizada por pérdida del conocimiento y motilidad voluntaria con persistencia de la circulación y la respiración.

⁶³Situación que provoca una pérdida de sangre, la cual, puede ser interna (cuando la sangre gotea desde los vasos sanguíneos en el interior del cuerpo); por un orificio natural del cuerpo (como la vagina, boca o recto); o externa, a través de una ruptura de la piel.

MEDIOS HEMOSTÁTICOS.

- **Trombosis**⁶⁴. Las trombosis (existentes) se potencian con la administración de ácido tranexámico.

Sepsis y **CID** (coagulación intravascular diseminada).

Composición y presentación

- Un comprimido (**VO**) contiene 500 mg de ácido tranexámico.
- Una ampolleta de 5 ml contiene 500 mg de ácido tranexámico para administración **IV**.



⁶⁴Proceso patológico, en el cual, un agregado de plaquetas o fibrina ocluye un vaso sanguíneo.

MEDIOS HEMOSTÁTICOS.

NUEVOS AGENTES HEMOSTÁTICOS LOCALES QUE AUN NO HAN SIDO AUTORIZADOS PARA SU USO EN CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL.^[37]

Tabla 7

Agente local	Descripción	Características
Poli-N- materiales a base de acetil glucosamina.	Apósito totalmente basado en quitosano acetilado. Concentra los glóbulos rojos, los factores de coagulación y las plaquetas en el sitio de sangrado. Estimula la liberación de vasoconstrictores como la endotelina y tromboxano.	Han demostrado ser agentes hemostáticos en la coagulopatía adquirida genéticamente, inducida médicamente, y el medio ambiente y la hemorragia inducida. Han superado a otros agentes hemostáticos locales en modelos animales.
QuikClot.	Gránulos de zeolita Mineral poroso de aluminosilicato utilizado como adsorbente Absorbe el agua de la sangre, concentrando los factores de coagulación, activando las plaquetas y, posteriormente, la promoción de los pasos en la cascada de la coagulación	Tiene factores de coagulación y plaquetas activadas, en su lugar mediante la formación de enlaces de hidrógeno, que generan calor y han causado quemaduras en los pacientes. Las nuevas versiones han sido diseñadas para limitar la cantidad de calor producido para ser mejor tolerada.
WoundStat.	Gránulos de esmectita Filosilicatos de aluminio mineral con propiedades adsorbentes. Adsorbe el agua de la sangre, concentrando los factores de coagulación, activando las plaquetas y, posteriormente, la promoción de los pasos en la cascada de la coagulación. Fuerte sellador de tejido.	Superior a sus contrapartes en estudios con modelos animales. Los gránulos pueden causar daño endotelial a la vasculatura. No es biodegradable. Los filosilicatos de aluminio puede causar citotoxicidad.
Combat Gauze	Caolín recubierto de gasa. El caolín es un mineral de aluminio de filosilicatos. Fuerte activador de la vía de coagulación.	Casi tan eficaz como WoundStat en modelos animales. Las partículas pueden ser depositadas en la vasculatura. No es biodegradable. Los filosilicatos de aluminio pueden causar citotoxicidad.

Los datos de Valeri et al, Favuzza y Hechtman, Vournakis et al, Schwaizberg et al, Jensen et al, Najjar et al, Connolly, de 56 años Thatte et al, Malmquist et al, Rhee et al, Alam, de años Wedmore et al, Dailey et al, Burkatovskaya et al, Klokkevold et al, y Kheirabadi et al. Aldridge y Cunningham. El tratamiento de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante. J Oral Surg 2010 Maxillofac.

MANEJO POSTQUIRÚRGICO

MANEJO POSTQUIRÚRGICO

Los estudios han demostrado que la administración local con anestesia con vasoconstrictores en el raspado de dientes periodontalmente comprometidos, la colocación de los materiales absorbibles de celulosa oxidada o gelatina, para obtener el cierre primario con puntos de sutura, y evitar la prescripción innecesaria de antibióticos después de la cirugía puede ayudar a prevenir la hemorragia postoperatoria ^[32].

•*Después del procedimiento quirúrgico.*

El campo operatorio es irrigado con una ampolla de 500mg de ácido tranexámico al 4.8%. En seguida se coloca una malla de celulosa oxidada empapada con ácido tranexámico y se coloca en el alveolo del diente extraído seguido de sutura ^[29]. Además nuevamente se realiza un análisis de la **INR** del paciente.

•*Compresión local.*

En seguida el paciente realizará una compresión activa en dicha zona, mediante una gasa empapada con el contenido de una segunda ampolla de ácido tranexámico, durante unos 20 minutos ^[38].

•*Enjuagues.*

En casa los pacientes deben continuar sus enjuagues con colutorios de ácido tranexámico al 4.8% (sin tragarse el contenido de la ampolla) durante 2 minutos, 4 veces al día, durante 2 a 5 días. Se evitará comer o beber durante una hora después de los enjuagues ^[29].

•**Analgésia.**

En cuanto a la analgesia se puede prescribir paracetamol y/o un opiáceo suave del tipo de la codeína. En la medida de lo posible no se debe prescribir **AAS** u otros **AINES** por el evidente riesgo aumentado de sangrado al interferir con la agregación plaquetaria.

•**Terapia antibiótica.**

Otro importante debate se abre en cuanto a la prescripción de antibióticos: por un lado es cierto que se han publicado varios casos de sangrado inducido por antibióticos tras procedimientos dentales en pacientes anticoagulados. Ciertos antibióticos entre los que se incluyen quinolonas, ciertas sulfamidas, eritromicina, amoxicilina-clavulánico, cefalosporina, ampicilina, etc, interfieren con los derivados cumarínicos. Sin embargo, otros estudios no han encontrado relación entre la toma de antibióticos y el incremento de riesgo de sangrado. Algunos autores recomiendan una terapia con penicilina V (250-500 mg/ 6 h) o clindamicina (300 mg/ 8h) durante una semana en aras de prevenir la infección, importante factor inductor de la fibrinólisis.

(Ver Anexo 13).

•**Terapia anticoagulante.**

Se recomienda reanudar la toma del anticoagulante oral a las 12 ó 24hrs siguientes al procedimiento, siempre y cuando exista una hemostasia adecuada ^[23]. Ante un sangrado no controlable con medidas locales de presión, el paciente debe llamar al teléfono de emergencia que se le ha facilitado o acudir, en su defecto a un servicio de urgencias hospitalario ^[39].

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Los **AAF** representan un amplio grupo de anticuerpos, asociados con tromboembolismo arterial y/o venoso, abortos recurrentes y trombocitopenia, características que definen al **SAAF**; uno de sus aspectos más intrigantes es su habilidad para influenciar los fosfolípidos dependientes de la coagulación. El **SAAF** es aún difícil de identificar por sus numerosas y múltiples manifestaciones clínicas, por lo que el interés de este trabajo es documentar este padecimiento mediante la presente revisión bibliográfica, con la finalidad de saber de qué manera manejar a este tipo de pacientes en el ámbito odontológico.

Teniendo en cuenta que el cirujano dentista debe tomar las consideraciones necesarias para ejecutar un acto quirúrgico tal como una extracción dental, es función primordial del hematólogo, el estudio y preparación del paciente para que nuestra técnica sea lo más segura posible para así evitar complicaciones hemorrágicas. El cirujano dentista debe tener pleno conocimiento de los anticoagulantes que son la terapia de primera elección de los pacientes con **SAAF**, y que forman parte de un tratamiento que llevan de por vida ya que estos pacientes tienen un alto riesgo de presentar eventos trombóticos.

Es por lo tanto indispensable conocer el manejo farmacológico antes y después de una extracción dental en pacientes con **SAAF** mediante un protocolo que sugiere lo siguiente:

Una historia clínica la cual es esencial para evaluar el estado general de salud de los pacientes en tratamiento con anticoagulante oral, y para asegurar que las condiciones en las que se encuentra el paciente que está siendo anticoagulado son estables.

CONCLUSIONES.

Antes de indicar una cirugía oral, valoraremos las condiciones de salud que presenta el paciente y que pueden potenciar un problema de sangrado existente.

Comprobar el **INR** del paciente 72 hrs antes del procedimiento dental, para determinar si se encuentra en un nivel terapéutico, el cual para los pacientes con **SAAF** debe estar en un rango de 2.5-3.5. Este dato es de gran utilidad para determinar las medidas necesarias que deben adoptarse teniendo en cuenta que los períodos sin anticoagulación deben mantenerse a un mínimo absoluto, pues este tipo de pacientes presentan un alto riesgo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular, etc.

Una vez verificados los datos se procede a suspender la terapia anticoagulante oral 5 días antes, en el paciente que requiere un procedimiento quirúrgico y tiene un **INR** entre 2 y 3, la suspensión será de 6 días antes en el paciente con **INR** de 3 a 4.5, con el fin de reemplazar esta terapia temporalmente por una terapia anticoagulante puente con **HBPM** ya que las ventajas que tiene este medicamento es que tiene propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas más predecibles, una vida media más larga, y un menor riesgo de efectos secundarios no hemorrágicos, además de una ventajosa administración subcutánea, lo cual no requiere de un ingreso hospitalario.

Por lo tanto, la **HBPM** por vía subcutánea parece ser una opción de tratamiento mejor que la **HNF** por vía intravenosa para los pacientes en tratamiento con warfarina en terapia de recuperación para la extracción dental.

Es muy importante también tomar en cuenta que este tipo de pacientes tienen un alto riesgo si se llegara a presentar alguna infección pues conllevaría a que se desencadenara el **SA AFC** el cual tiene una alta proporción de mortalidad por falla multiorgánica, por lo que se recomienda que a este tipo de pacientes se les administre una profilaxis antibiótica que consiste en 2 gr de amoxicilina

CONCLUSIONES.

por vía oral, una hora antes del procedimiento y para los que son alérgicos a la penicilina, azitromicina: 500 mg, por vía oral, o clindamicina 600 mg, por vía oral, una hora antes del procedimiento.

Los fármacos anticoagulantes han sido asociados con el incremento del tiempo de sangrado y un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria pero se demostró que la inflamación de los tejidos blandos provee un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria.

Un método hemostático eficaz es de gran importancia en estos pacientes, ya que de esta manera pueden evitar el suspender su terapia anticoagulante y el riesgo de un exceso de sangrado. Los métodos hemostáticos funcionan como métodos coadyuvantes para tratar el sangrado postoperatorio. Es indispensable hacer una buena elección y manejo de ellos para proveer éxito en su administración.

ACRÓNIMOS.

AAF	Anticuerpo Antifosfolípido.
aCL	Anticuerpo Anticardiolipina.
ACV	Accidente Cerebro Vascular.
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo.
AL	Anticoagulante Lúpico.
AEH	Angioedema Hereditario.
AO	Anticoagulante Oral.
ASA	Acido Acetil Salicilico.
AT-III	Antitrombina III.
BPM	Bajo Peso Molecular.
CCP	Complemento Proteico de Control.
CCP1	Dominio I.
CID	Coagulación Intravascular Diseminada.
CMV	Citomegalovirus .
DIU	Dispositivo Intrauterino
EBV	Virus de Epstein Barr.
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> , Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas.
Fs	Fosfolipidos.
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular.
HDL	Lipoproteínas de alta densidad o "colesterol bueno".
HELLP	H Hemolisis EL Elevación de enzimas hepáticas y LP Disminución de Plaquetas.
HNF	Heparina No Fraccionada.
Ig	Inmunoglobulina.
IgA	Inmunoglobulina A.
IgG	Inmunoglobulina G.
IgM	Inmunoglobulina M.
IM	Infarto de Miocardio.
INR	<i>Internacional Normalized Ratio</i> , Razón Normalizada Internacional.
ISI	Índice de Sensibilidad Internacional.

IV	Vía intravenosa.
LDL	Lipoproteínas de baja densidad o "colesterol malo".
LES	Lupus Eritematoso Sistémico.
PTC	Fosfatidilcolina.
RCIU	Retraso del Crecimiento Intrauterino.
SAAF	Síndrome de Anticuerpo Antifosfolípido.
SA AFC	Síndrome de Anticuerpo Antifosfolípido Catastrófico.
SA AFP	Síndrome de Anticuerpo Antifosfolípido Primario.
SA AFS	Síndrome de Anticuerpo Antifosfolípido Secundario.
TAO	Tratamiento con Anticoagulante Oral.
TNF	Factor de Necrosis Tumoral.
TP	Tiempo de Protrombina.
TTPA	Tiempo Parcial de Tromboplastina Activado.
TV	Trombosis Venosa.
TVVR	Tiempo del Veneno de Víbora de Russell Diluido.
TVP	Trombosis Venosa Profunda
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i> , Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas.
VHB	Virus de la Hepatitis B.
VHC	Virus de la Hepatitis C.
VIH	Virus de Inmunosuficiencia Adquirida.
VO	Vía Oral.
β2GP-I	β2-Glicoproteína.

BIBLIOGRAFÍA.

1. **Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M.** The Hematologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. *Blood Rev.* 2008. 22, pp. 187–194.
2. **Vlachoyiannopoulos P G, Routsias J G.** A novel mechanism of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Journ of Autoimmun.* 2010. 35, pp. 248-255.
3. **Sène D, Piette J C, Cacoub P.** Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev.* 2008. 7, pp. 272–277.
4. **Ames P R J, Margaglione M, Ciampa A, Colaizzo D, Ferrara F.** Increased warfarin consumption and residual fibrin turnover in thrombotic patients. *Thromb Res.* 2011. 127, pp. 595–599.
5. **Contreras M A.** Inmunopatogenia del Síndrome Antifosfolípido. *Rev Chil Reumatol.* 2009. Vol. 25, 4, pp. 149-155.
6. **Saez R, Pons A, Wainstein E, Germain A.** Síndrome de anticuerpos antifosfolípido. *Rev Med Clin Condes.* 2007. Vol. 18, 4, pp. 376-382.
7. **García García C.** Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome. *Actas Dermosifiliogr.* 2007. 98, pp. 16-23.
8. **Greaves M.** Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2009. Vol. 2, 123, pp. S4–S9.
9. **Hanly H G.** Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ.* 2007. Vol. 13, 168, pp. 1675-1682.
10. **Urbanus R T, de Groot P G.** Antiphospholipid antibodies — We are not quite there yet. *Blood Rev.* 2011. 25, pp. 97–106.
11. **Joussen A, Gardner TW, Kirchhof B.** Retinal Vascular Disease. Springer. 2007. p. 430.
12. **de Laat B, de Groot P G.** Autoantibodies Directed Against Domain I of Beta2-Glycoprotein I. *Curr Rheumatol Rep.* 2011. 13, pp. 70-76.
13. **George D., Erkan D.** Antiphospholipid Syndrome. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009. 52, pp. 115–125.

14. **Biggioggero M, Meroni P L.** The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Reviews*. 2010. 9, pp. A299–A304.
15. **Meroni P L, Borghi M O, Raschi E, Tedesco F.** Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011. 7, pp. 330–339 .
16. **Tuthill J I, Khamashta M A.** Management of antiphospholipid syndrome. *Journ of Autoimmun.* 2009. 33, pp. 92–98.
17. **Pasquali J L, Poindron V, Korganow A S, Martin T.** The antiphospholipid syndrome. *Best Pract & Res Clinic Rheuma.* 2008. Vol. 22, 5, pp. 831–845.
18. **Conte A, Cadoudal N, Siguret V.** Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2008. Vol. 42, 2, pp. 271-278.
19. **Salmon J E, Girardi G, Lockshin M D.** The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007. 3, pp. 140-147.
20. **Rang H P, Dale M M, Ritter J M, Flower R J.** *Farmacología*. 6ª. Barcelona : ELSEVIER CHURCHILL LIVINGSTONE, 2008. pp. 332-340,344-345.
21. **Katzung B G, Masters S, Trevor A J.** *Farmacología básica y clínica* . 11ª. USA : Mc Graw Hill, 2009. pp. 589-597, 603.
22. **Velazquez, Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J C, Moro M A, Portolés A.** *Farmacología básica y clínica* . 18ª. Buenos Aires : Medica Panamericana, 2008. pp. 765, 773-781,778-790.
23. **IMSS.** Tratamiento de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido primario en el Adulto. *Guía de Referencia Rápida*. 2010.
24. **Departamento de Sanidad y Seguridad Social de Cataluña.** Protocolos para el Control de Tratamiento Anticoagulante Oral. 2009.
25. **Fernández Pavón A.** Características de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). *Emergencias*. 2007. 14, pp. S38-S41.

- 26. B, Balevi.** Should Warfarin be Discontinued Before a Dental Extraction? A Decision Tree Analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010. Vol. 110, 6, pp. 691-697.
- 27. Karsli D E, Erdogan Ö, Esen E, Acartürk E.** Comparison of the Effects of Warfarin and Heparin on Bleeding Caused by Dental Extraction: A Clinical Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011.
- 28. Brooks A S.** Delayed Complications of Tooth Extraction in Patients Taking Warfarin, Antibiotics, and Other Medications. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011. 69, pp. 977-979.
- 29. Aframian J D, Lalla V R, Peterson E D,.** Management of Dental Patients Taking Common Hemostasis Altering Medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007. Vol. 1, 103, pp. S45.e1-S45.e11.
- 30. Bajkin V B, Popovic L S, Selakovic D J S.** Randomized, Prospective Trial Comparing Bridging Therapy Using Low-Molecular-Weight Heparin With Maintenance of Oral Anticoagulation During Extraction of Teeth. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009. 67, pp. 990-995.
- 31. Partridge C G, Campbell J H, Alvarado F.** The Effect of Platelet-Altering Medications on Bleeding From Minor Oral Surgery Procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008. 66, pp. 93-97.
- 32. Ward B B, Smith H M.** Dentoalveolar Procedures for the Anticoagulated Patient: Literature Recommendations Versus Current Practice. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007. 65, pp. 1454-1460.
- 33. Urbanus R T, de Groot P G.** Antiphospholipid antibodies — We are not quite there yet. *Blood Rev.* (2011). 25, pp. 97–106.
- 34. Ferrieri B G, Castiglioni S, Carmagnola D, Cargnel M, Strohmenger L, Abati S.** Oral Surgery in Patients on Anticoagulant Treatment Without Therapy Interruption. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007. Vol. 65, pp. 1149-1154.

- 35. Malden J N, Santini A, Mather I C, Gardner A.** Minor Oral Surgery and Interference with Anticoagulation in Patients Taking Warfarin: A Retrospective Study. *British J of Oral and Maxillofac Surg.* 2007. 45, pp. 645-647.
- 36. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K.** Hemostatic Management of Tooth Extractions in Patients on Oral Antithrombotic Therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008. 66, pp. 51-57.
- 37. Aldridge E, Cunningham Jr L.** Current Thoughts on Treatment of Patients Receiving Anticoagulation Therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010. 68, pp. 2879-2887.
- 38. Salam S, Yusuf H, Milosevic A.** Bleeding After Dental Extractions in Patients Taking Warfarin. *British J of Oral and Maxillofac Surg* 463–466. 2007. 45, pp. 463–466.
- 39. Van Diermen E D, Aartman H A I, Baart A J, Hoogstraten J, Van der Waal I.** Dental Management of Patients Using Antithrombotic Drugs: Critical Appraisal of Existing Guidelines. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009. Vol. 107, 5, pp. 616-624.

GLOSARIO.

AAgentes anti-TNF, **34**Alopecia, **61**Amaurosis fugaz, **28**Anemia hemolítica, **42**Antitrombina III, **86**Apoplejía, **104**Apoptosis, **23**Aprotinina, **103****C**Capsaicina, **68**Chinchona, **68**Clones autorreactivos, **15**Coagulopatías, **102**Colecistitis alitiásica, **42**Colestasis, **66**Comorbilidad, **95**Corea, **40**Criglobulinas, **46****D**Dermatomiositis, **36**Distiroiditis, **42****E**Eclampsia, **28**Ecografía Doppler, **38**Efecto pleotrópico, **52**Enantiómeros, **55**Endocarditis de Libman Sacks, **38**Epítopo crítico, **15**Epítopos, **15**Esclerodermia, **21**Esteatorrea, **67**Estreptocinasa, **102****F**Fosfolípidos aniónicos, **13****G**Gangrena, **52****H**Hemorragias, **104**Hepatotoxicidad, **61**Hiperlipidemia, **69**Hipermenorrea, **102**Hiperpotasemia, **89**Hipocomplementemia, **12**Hipotrombinémica, **71****I**IgA, **14**IgG, **14**IgM, **14**Inmunoglobulinas, **14****L**Linfopenia, **12**Livedo reticularis, **39****M**Mielitis transversa, **40**Morbilidad, **47****O**Osteoporosis, **89**

P

- Plasmina, **101**
- Preeclampsia, **28**
- Proteína C, **60**
- Proteína S, **26**
- Proteína Z, **26**
- Púrpura trombocitopénica trombótica, **37**

R

- Regaliz, **68**
- Rituximab, **52**

S

- Sífilis, **10**
- Síndrome de Behçet, **21**
- Síndrome de distrés respiratorio agudo, **40**
- Síndrome de Sjögren, **36**
- Síndrome de Trousseau, **63**
- Síndrome urémico hemolítico, **37**

T

- Teratógena, **56**
- Trombocitopenia, **20**
- Trombosis, **105**

ANEXOS.

Anexo 1

LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.^[7]**Anticoagulante lúpico**

- El mejor marcador de la trombosis y enfermedades maternas.
- Menos sensibles pero más específicos que la **aCL**.

Los anticuerpos anticardiolipina.

- Puede ser evaluado en los títulos de > 40. Títulos mayores, mejor marcador de trombosis.
- **IgG** son mejores marcadores de trombosis que **IgM**.
- **IgM**, en títulos bajos, comunes en las infecciones, no se asocia con la trombosis.

Anti-β2GP-I.

- Por lo general asociados con otros **AAF**.
- Buenos marcadores de trombosis y enfermedades maternas, sobre todo en altos títulos.
- Los títulos por encima del percentil 99 de la población sana puede ser evaluado.

Más de un **AAF** positivo en cualquier combinación, es mejor marcador de trombosis que cuando se aíslan. De forma aislada, **aCL** y anti-β2GP-I son mejores marcadores que **aCL**.

No solicitar la prueba a menos que exista una sospecha clínica de **SAAF**.

Puede estar presente sin causar fenómenos trombóticos en el 5% a 10% de la población sana (porcentajes de incremento con la edad). Infecciones (sífilis, tuberculosis, lepra, micoplasma, **VIH**, hepatitis, varicela, mononucleosis, parvovirus, y adenovirus), drogas (hidantoína, clorpromazina, fenotiazinas, la hidralazina, estreptomycin, procainamida), enfermedad neoplásica (adenocarcinoma, leucemia, linfoma, mieloma, paraproteinemia).

Solicita de forma rutinaria en el **LES**. Positiva en hasta un 50% de estos pacientes, y hasta el 70% desarrollan trombosis después de 20 años de seguimiento.

Anexo 2

ENFERMEDADES AUTOINMUNES.^[18]
<ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico, lupus discoidal, conectopatía mixta. • Poliartitis reumatoidea, syndrome de Gougerot-Sjogren. • Esclerodermia, policondritis atrofiante. • Tiroiditis autoimmune, diabetes insulino-dependiente. • Miastenia, esclerosis en placas. • Púrpura trombopénica inmunológica.
AFECCIONES MALIGNAS.
<ul style="list-style-type: none"> • Timomas, cánceres sólidos. • Síndromes mieloproliferativos, leucemias. • Linfomas, enfermedad de Waldenstrom.
ENFERMEDADES INFECCIOSAS.
<ul style="list-style-type: none"> • Sífilis, enfermedad de Lyme, tífus, fiebre Q, leptospirosis. • Infecciones por micoplasmas y Chlamydiae. • Infecciones por Staphylococcus aureus, estreptococos, salmonelas, E. coli. • Tuberculosis, lepra, endocarditis bacteriana. • VIH, VHB, VHC, CMV, EBV, Parvovirus B19, adenovirus. • Sarampión, parotiditis, rubeola, varicela. • Paludismo, toxoplasmosis.
OTRAS.
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Horton y de Takayashu, periarteritis nodosa. • Espondiloartropatías, enfermedades inflamatorias del intestino. • Cirrosis, insuficiencia renal terminal, hemodiálisis. • Intoxicación etílica.
<p>Drogas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenotiazinas, hidantoína, etosuximida. • Penicilinas, estreptomycin, quinina. • β bloqueantes, hidralazina, quinidina, hidroclorotiazida. • Estroprogestágenos. • Interferón. • Procainamida.

Anexo 3

LOS CRITERIOS INTERNACIONALES DE CLASIFICACIÓN PARA EL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS CATASTRÓFICO.^[13]

1. Evidencia de la participación de tres o más órganos, sistemas y / o tejidos*.
2. El desarrollo de las manifestaciones de manera simultánea o en menos de una semana.
3. La confirmación por histopatología de la oclusión de los vasos pequeños en al menos un órgano por tejido †.
4. Confirmación de laboratorio de la presencia de **AAF** (**AL** y / o **aCL** y / o anticuerpos **β2GP-I**) ‡.

SA AFC definitivo.

- Todos los cuatro criterios.

SA AFC probable.

- Todos los cuatro criterios, a excepción de sólo dos órganos, sistemas y / o la participación de los tejidos.
- Todos los 4 criterios, excepto por la ausencia de confirmación de laboratorio por lo menos 6 semanas de separación, debido a la muerte temprana de un paciente no confirmado para **AAF** antes del **SA AFC**.
- 1, 2 y 4.
- 1, 3 y 4, y el desarrollo de un tercer evento en más de una semana, pero menos de un mes, a pesar del tratamiento anticoagulante.

*Por lo general, la evidencia clínica de oclusión de vasos, confirmada por técnicas de imagen cuando sea apropiado. La afectación renal se define por un aumento del 50% de la creatinina sérica, hipertensión arterial sistémica grave (N180/100 mm Hg) y / o proteinuria (N500 mg/24 h).

† Para la confirmación histopatológica, la evidencia significativa de trombosis debe estar presente, aunque la vasculitis pueden coexistir en ocasiones.

‡ Si el paciente que no había sido previamente diagnosticado con **SA AF**, la confirmación de laboratorio requiere de la presencia de **AAF** se debe detectar en dos o más ocasiones en al menos 6 semanas (no necesariamente en el momento del evento), de acuerdo con los criterios preliminares propuestos para la clasificación de **SA AF** definitivo.

Anexo 5

EL ASPECTO CLÍNICO DE AAF. ^[13]
1. El síndrome antifosfolípido con eventos vasculares.
2. El síndrome antifosfolípido, sólo con morbilidad del embarazo.
3. Manifestaciones que no entran en el criterio de AAF : <i>livedo reticularis</i> , trombocitopenia, anemia hemolítica, anticuerpos antifosfolípido nefropatía, enfermedad valvular cardiaca.
4. Síndrome de anticuerpos antifosfolípido catastrófico.
5. Positividad * AAF asintomáticos.
<i>*No hay antecedentes de trombosis y la morbilidad del embarazo de acuerdo con los criterios de Sapporo.</i>

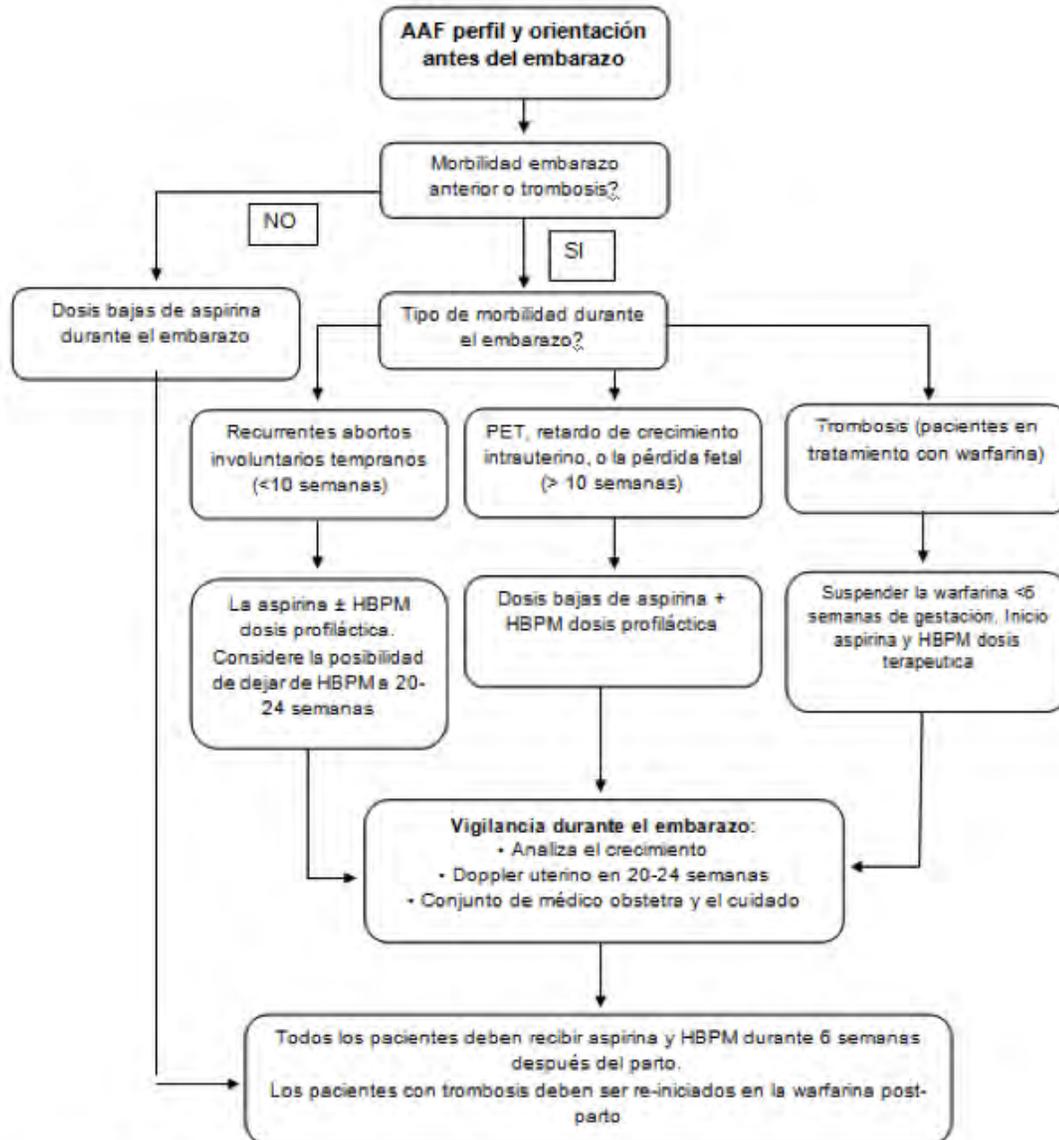
Anexo 4

PRINCIPALES MANIFESTACIONES DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO. ^[7]
Trombosis periférica. La trombosis venosa profunda en las piernas, el 38,9% (brazos 3,4%); tromboflebitis superficial en las piernas, el 11,7%, trombosis arterial en las extremidades del 7%.
Pulmonar. Embolia pulmonar, un 14.1%, hipertensión pulmonar, un 2.2%.
Cardíaco. La disfunción valvular, un 11,6%, infarto de miocardio, el 5,5%, angina de pecho, un 2,7%, miocardiopatía, 2,9% y 2,7% vegetaciones.
Hematológicas. Trombocitopenia, un 29,6%, anemia hemolítica, el 9.7%.
Intra-abdominal. Renal, el 2,7% (trombosis glomerular, la trombosis de la corteza, las arterias renales o venas), gastrointestinal (isquemia mesentérica o de esófago, un 1,5%, infarto esplénico, el 1,1%, y el infarto de páncreas, el 0,5%), síndrome de Budd-Chiari, el 0,7% , síndrome de Addison, el 0,4%.
Músculo-esquelético. Artralgia, 38,7%; la artritis, el 27,1%, necrosis ósea avascular, un 2,4%.
Oftalmológico. La amaurosis fugaz, un 5,4%, trombosis retiniana arterial, el 1,5% o trombosis venosa retiniana, un 0,9%, la neuropatía óptica 1%.
Dermatológicas. <i>Livedo reticularis</i> 24.1%, tromboflebitis superficial 11.7%, úlceras en las piernas 5.5%, pseudovasculitis 3.9%, gangrena digital 3.3%, necrosis de piel 2.1%, hemorragia subungueal 0.7%, púrpura trombocitopénica 3.5%, anetoderma primaria 2%.
Complicaciones obstétricas (590 mujeres embarazadas, 1.580 embarazos). Pre-eclampsia, un 9,5%, eclampsia, un 4,4%, desprendimiento de la placenta, el 2%, síndrome cardiopulmonar después del parto, 0,5%; principios de aborto involuntario, el 35,4%; fines de aborto involuntario, un 16,9%, los partos prematuros, el 10,6% (de los bebés nacidos vivos).
<i>Serie de 1.000 pacientes con el síndrome antifosfolípido. Adaptado de Cervera et al.</i>

Anexo 7

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO. ^[7]
APA +, sin manifestaciones clínicas.
<ul style="list-style-type: none"> - AL, aCL + <40: no hay acción. - AL + y / o aCL +> 40: <ul style="list-style-type: none"> • Evitar que otros riesgos trombóticos + ASA 75-100 mg / día. • En una situación de especial riesgo trombótico, añadir heparina. - AL + y / o aCL +> 40 en pacientes con LES: hidroxicloroquina añadir a la anterior.
Primer episodio trombótico.
<p>Venosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AO con INR 2-3: indefinido. - Temporal? En situaciones de riesgo trombótico controlables tales como el embarazo, los anticonceptivos orales, cirugía. <p>Arterial cerebral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AO con INR 2-3 indefinido o - ASA 325 mg / día? Si los títulos de aCL son moderados y no existen otros riesgos trombóticos. <p>Cerebral no Arterial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AO con INR 2-3 indefinido.
La trombosis recurrente.
AO con un INR 3-4 o heparina + agentes antiplaquetarios o ASA , en el caso de la trombosis cerebral.
Embarazo.
<p>AAF + sin manifestaciones previas obstétrica o trombóticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AL, aCL + <40: no hay acción. - AL + y / o aCL IgG y / o anti-β2GP-I en títulos de alta: ASA 75-100 mg / día. <p>AAF + morbilidad gestacional previa (2 abortos involuntarios, o la muerte fetal tardía). ASA 75-100 mg / día (cuando se toma la decisión de concebir) + heparina de bajo peso molecular (desde la concepción hasta 9 semanas después del parto).</p> <p>AAF + trombosis previa: el mismo régimen que el anterior. Si ya está tomando AO, iniciar heparina de bajo peso molecular.</p>
<p>Abreviaturas: AAF anticuerpos antifosfolípidos, AL anticoagulante lúpico, aCL anticuerpos anticardiolipina, ASA ácido acetilsalicílico; LES lupus eritematoso sistémico, AO tratamiento anticoagulante oral, INR razón normalizada internacional, anti-β2GP-I anti β2 glicoproteína I.</p>

Anexo 9 Control de embarazo en AAF positivos (16)



PET: la pre eclampsia, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; HBPM: heparina de bajo peso molecular

Anexo 11

PRINCIPALES FARMACOS QUE INTERFIEREN EN EL EFECTO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES.^[22]		
Fármacos que potencian el efecto anticoagulante.		
Antimicrobianos.	Analgésicos.	Cardiovasculares.
Ácido nalidixico.	Ácido flufenámico.	Ácido acetilsalicílico.
Amikacina.	Ácido mefenámico.	Amiodarona.
Ampicilina (oral).	Diflunisal.	Antiarrítmicos.
Cefaloridina.	Fenilbutazona.	Clopidogrel.
Cefamandol.	Fenoprofeno.	Diazóxido.
Cefazolina.	Flurbiprofeno.	Dipiridamol.
Cicloserina.	Indometacina.	Ticlopidina.
Cloranfenicol.	Ketoprofeno.	Triflusal.
Cotrimoxazol.	Naproxeno.	
Eritromicina.	Oxifenbutazona.	Endocrinos.
Estreptomina.	Paracetamol (>4g/día).	Anabolizantes.
Gentamicina.	Piroxicam.	Costicosteroides.
Isoniacida.	Salicilatos.	Danazol.
Kanamicina.	Sulindaco.	Glucagón.
Ketoconazol.	Sulfinpirazona.	Propiltiouracilo.
Moxalactam.		Tiroxina.
Metronidazol.	Digestivos.	
Neomicina.	Antiácidos (Mg ²⁺).	Antidiabéticos.
Penicilina G.	Anti-H ₂ .	Clorpropamida.
Sulfamidas.	Laxantes.	Tolbutamida.
Tetraciclinas.	Parafinas.	
Tobramicina.		Varios.
	Sistema nervioso central	Ciclofosfamida.
Normolipemiantes.	Anestésicos halogenados.	Inmunosupresores.
Clofibratos.	Antidepresivos tricíclicos.	Mercaptopurina.
Colestiramina.	Clorpromacina.	Metotrexato.
Estatinas.	Dextropropoxifeno.	
Fármacos que reducen el efecto anticoagulante.		
Antiepilépticos (difenilhidantoína).		
Diuréticos (espironolactona).		
Hipnóticos barbitúricos (fenobarbital, amorbarbital).		
Varios: glutetimida, xantinas, vitamina K, anticonceptivos orales, rifampicina.		

Anexo 10**APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS ANTICOAGULANTES.^[20]**

Heparina (a menudo en forma de heparina de bajo peso molecular) se usa de forma aguda.

Warfarina se emplea en tratamientos prolongados.

Los anticoagulantes se usan para evitar:

- Trombosis venosa profunda (p. ej., perioperatorias).
- Extensión de una trombosis venosa profunda establecida.
- Embolia pulmonar.
- Trombosis y embolización en pacientes con fibrilación auricular.
- Trombosis sobre válvulas cardíacas protésicas.
- Coagulación en circulaciones extracorpóreas (p.ej., durante hemodiálisis).
- Infarto de miocardio en pacientes con angina inestable).

Anexo 8

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA.^[20]**Anticoagulantes inyectables (p. ej., heparina, heparinas de bajo peso molecular).**

- Potencian la acción de la antitrombina III, un inhibidor natural que inactiva Xa y la trombina.
- Actúan tanto *in vivo* como *in vitro*.
- La actividad anticoagulante se debe a una secuencia pentasacárida con gran afinidad por antitrombina III.
- El tratamiento con heparina se controla mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada y se individualiza la dosis.
- Las heparinas de bajo peso molecular ejerce el mismo efecto sobre el factor X que heparina, pero su efecto sobre trombina es menor; no obstante, su eficacia terapéutica es similar a la de heparina y no precisan de monitorización ni ajustes individuales de la dosis. Los pacientes pueden administrárselas por vía subcutánea en su propio domicilio.

Anticoagulantes orales (p. ej., warfarina).

- Inhiben la reducción de vitamina K, inhibiendo de este modo la gamma-carboxilación de Glu en II, VII, IX y X.
- Actúan únicamente *in vivo* y su efecto se retrasa hasta la depleción de factores de coagulación sintetizados previamente.
- Muchos factores modifican su acción; las interacciones farmacológicas son especialmente importantes.
- La respuesta varía ampliamente; el efecto se controla a través de la determinación de la INR (razón normalizada internacional) y la dosis se individualiza en función del mismo.

Anexo 12

**RANGO TERAPÉUTICO RECOMENDADO PARA LA WARFARINA *
TERAPIA.^[29]**

De baja intensidad (**INR** objetivo de 2.5 * con un rango de 2.0 a 3.0)
 Profilaxis de la trombosis venosa (cirugía de alto riesgo)
 Tratamiento de la trombosis venosa
 El tratamiento de la embolia pulmonar
 Prevención de la embolia sistémica
 Las válvulas de tejido del corazón
 Infarto agudo de miocardio
 La fibrilación auricular
 Enfermedad cardíaca valvular
 De alta intensidad (3.0 **INR** gol con un rango de 2.5 a 3.5)
 La mayoría de las válvulas cardíacas protésicas mecánicas
 Prevención del infarto de miocardio recurrente

*INR International Normalized Ratio. * Modificado de Little et al. 2002,⁸ Lockhart et al. 2003,⁹ Carter et al. 2003⁴ Hirsch et al. 1992.²¹*

Anexo 13

**NO INTERACTÚAN DE MANERA IMPORTANTE CON LOS
ANTICOAGULANTES.^[24]**

Analgésicos y Antiinflamatorios	Antimicrobianos
- Paracetamol (a dosis < 2 g/día)	- Amoxicilina
- Codeína y Dihidrocodeína	- Ácido Clavulánico
*Diclofenaco	- Azitromicina
*Naproxeno	- Josamicina
*Nabumetona	- Vancomicina
*Ketorolaco	- Aminoglucósidos
*Metoxicam	- Clindamicina
*Nimesulida	- Fosfomicina
*(Siempre a dosis bajas y tratamientos cortos, añadiendo protección gástrica con Pantoprazol o Famotidina)	

Anexo 6

INR
<p>Tiempo de protrombina 11 a 14 seg. 22 seg. (=100% Quick)</p> <p>Tiempo de sangrado: Método de Duke 1 a 3 minutos, Método de Ivi 1 a 7 minutos.</p> <p>Tiempo de coagulación 5 a 15 minutos.</p> <p>Hematocrito (tamaño y número de glóbulos rojos): Hombre: de 40.7 a 50.3% Mujer: de 36.1 a 44.3%</p> <p>Hemoglobina (heteroproteína de la sangre que transporta O₂) Mujer 12-14 Hombre 14-16</p>
<p>TP normal: 22 segundos. Se obtiene añadiendo tromboplastina a la sangre para activar coagulación.</p> <p>El valor normal del INR es de 1.</p>
<p>A medida que disminuye la producción de protrombina el INR aumenta.</p> <p>El INR mide la habilidad del hígado para producir factores de coagulación.</p>
<p>Ejm: Si el TP un paciente que recibe tratamiento con anticoagulantes orales es de 64 segundos y el TP normal es de 22 segundos (=100% Quick)</p> <p>El ISI (Índice de Sensibilidad Internacional) de la tromboplastina utilizada es 0.93</p> <p>Sustituyendo este valor en la fórmula: INR: $64/22^{0.93} = 2.9^{0.93} = 2.7$ INR</p> <p>Esto significa un tiempo de coagulación que es 2.7 veces más prolongado que el estándar</p> <p>Cuanto más prolongado es el tiempo de coagulación del paciente, más elevado es el INR.</p>
<p>INR=TP del paciente/ TP Normal elevado al ISI.</p> <p>Un paciente en Tx con anticoagulantes tendrá un INR entre 2 y 3.</p> <p>Pueden aumentar el TP/INR: Antibióticos, la aspirina y la cimetidina</p> <p>Pueden disminuir el TP: Barbitúricos, anticonceptivos orales, Tx hormonal sustitutivo y suplementos de vitamina K.</p>
<p>Si el valor de INR está elevado, aumenta el riesgo de hemorragia.</p> <p>Si el valor de INR está dentro del rango terapéutico indicado para la persona, el tratamiento anticoagulante oral, es efectivo.</p> <p>Si el valor de INR está por debajo del rango terapéutico, aumenta el riesgo de formar coágulos.</p>

Anexo 6

Continuación

Tanto los valores de **TP** como los de **INR**, pueden variar según el nivel de anticoagulación que se desea lograr, en cada paciente.

INR menor de 5 sin hemorragias: No se requiere reducción rápida, disminuir la dosis de anticoagulante o saltarse la siguiente dosis.

INR de 5 a 9 sin hemorragia:

- Omitir las siguientes 1 o 2 dosis; vigilar y volver a empezar a dosis más baja, no aumenta el riesgo de hemorragia.
- Omitir la siguiente dosis y administrar Vitamina *K1* vía oral si hay mayor riesgo de hemorragia.
- Urgencias (cirugía dental, cirugía de urgencia) 2 a 4 mg de vitamina *K1* oral, revisa el **INR** a las 24 hrs; Si aún está elevado: de 1 a 2 mg más de vitamina *K1*.

INR mayor de 9 sin hemorragia: Administrar Vitamina *K1* de 3 a 5 mg por vía oral; vigilar y repetir si se requiere en 24 a 48 hrs.

Hemorragia grave o **INR** mayor de 20: Administrar Vitamina *K1* 10mg IV lenta y completamente con transfusión de plasma fresco (se separa de la sangre, se congela y conserva los factores de coagulación) o complejo de protrombina; puede ser necesario repetirlo a las 12 hrs.

Hemorragia que pone en peligro la vida ó sobredosificación grave de Cumarínicos:

Reemplazo con concentrado de complejo de Protrombina, complementado con 10 mg de Vitamina *K1* mediante infusión IV; puede repetirse con base en la tasa del **INR**.