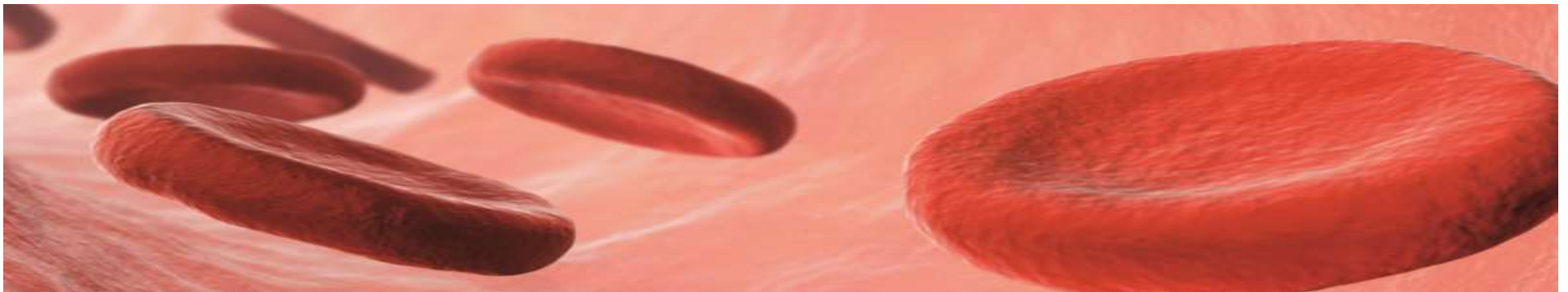


Actualización en **Hematología** para Médicos de Atención Primaria

SÍNDROMES DE HIPERCOAGULABILIDAD

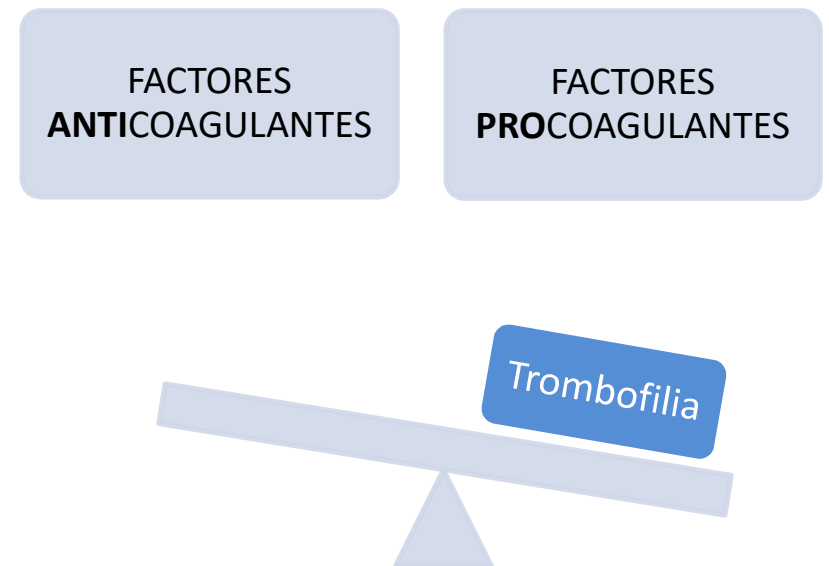
TROMBOFILIAS

Elena González Arias
Médico Adjunto Sº Hematología





- **Hemostasia:** sistema que mantiene la fluidez de la sangre y evita su salida del compartimento vascular si un vaso resulta dañado.
- Depende de la pared vascular, las plaquetas y la cascada de la coagulación.
- Está regulada por un perfecto equilibrio entre factores promotores de la coagulación (Factores procoagulantes) y factores Inhibidores (anticoagulantes)
- **Estado de hipercoagulabilidad o Trombofilia:** Desorden del mecanismo hemostático, hereditario o adquirido, donde se demuestra una predisposición anormal a la trombosis.



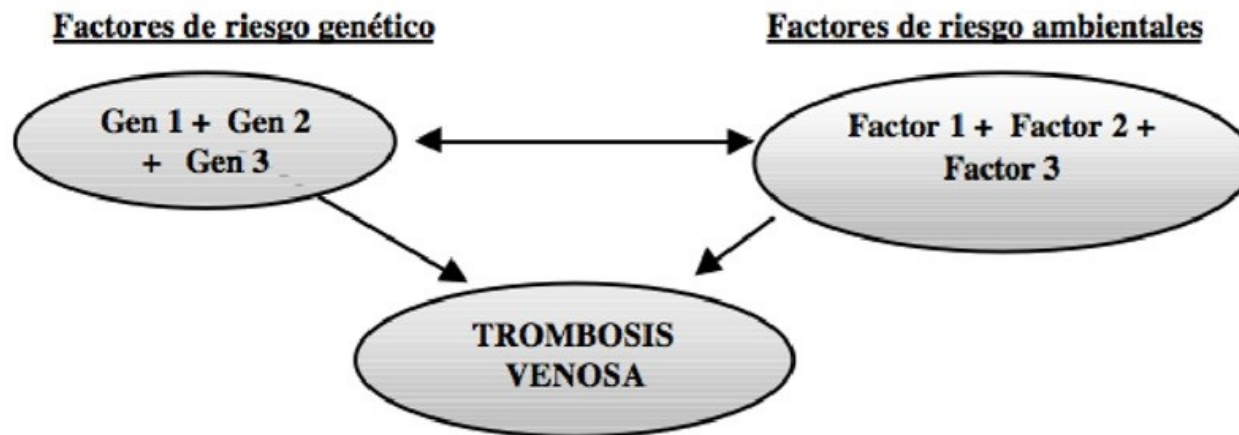
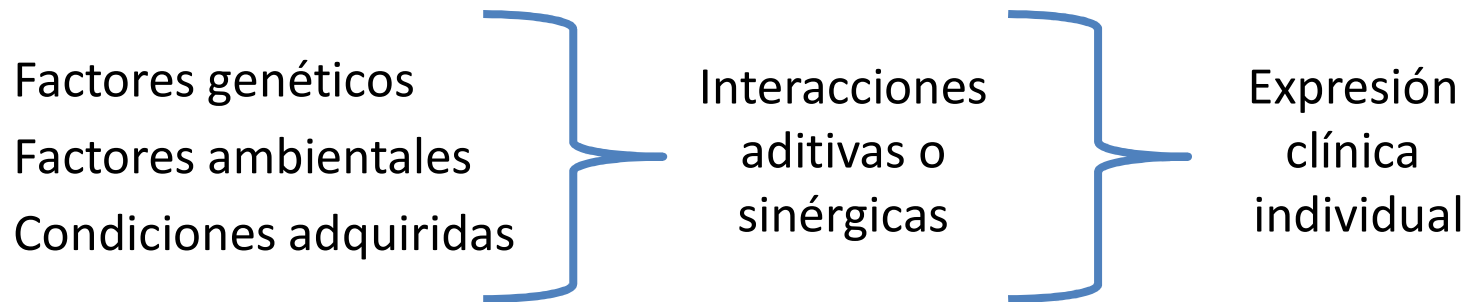


➤ Triada de Virchow (1884)





➤ Etiología **multifactorial**



Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

Principales factores de riesgo de TEV

Edad

Historia previa de ETEV

Inmovilización prolongada (≥ 3 días)

Cirugía mayor (anestesia general >30 minutos)

Cirugía ortopédica de cadera o rodilla

Traumatismos/lesiones en extremidades inferiores

Cáncer / Tratamiento quimioterápico o antiangiogénico

Hospitalización por proceso médico agudo

Embarazo / puerperio

Tratamiento con estrógenos (Anticonceptivos orales, THS)

Enfermedades inflamatorias crónicas

Trombofilia hereditaria

Anticuerpos antifosfolípidos

Obesidad

Dispositivos intravasculares (CVC)

Síndrome nefrótico

Paresia de extremidades inferiores

➤ Las trombofilias hereditarias no deben ser consideradas como una enfermedad, si no como un **factor de riesgo** de trombosis.

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

HEREDITARIAS

- Déficit de Antitrombina III
- Déficit de Proteína C
- Déficit de Proteína S
- Mutación de Factor V de Leiden
- Mutación del Gen de la Protrombina (G20210A)

ADQUIRIDAS

- Factores generales: edad, obesidad, ETEV previa, cirugía, embarazo, inmovilización, traumatismo
- Fármacos: anticonceptivos orales, terapia hormonal, quimioterapia, tamoxifeno/raloxifeno
- Dispositivos intravasculares
- Enfermedades específicas: **Síndrome antifosfolípido**, neoplasias, enfermedades autoinmunes, síndrome nefrótico, insuficiencia venosa, CID, síndromes de hiperviscosidad, insuficiencia hepática, daño endotelial, PTT...

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

HEREDITARIAS

- Déficit de Antitrombina III
- Déficit de Proteína C
- Déficit de Proteína S
- Mutación de Factor V de Leiden
- Mutación del Gen de la Protrombina (G20210A)

Existe una alteración genética que afecta a alguna de las proteínas implicadas en el sistema hemostático.

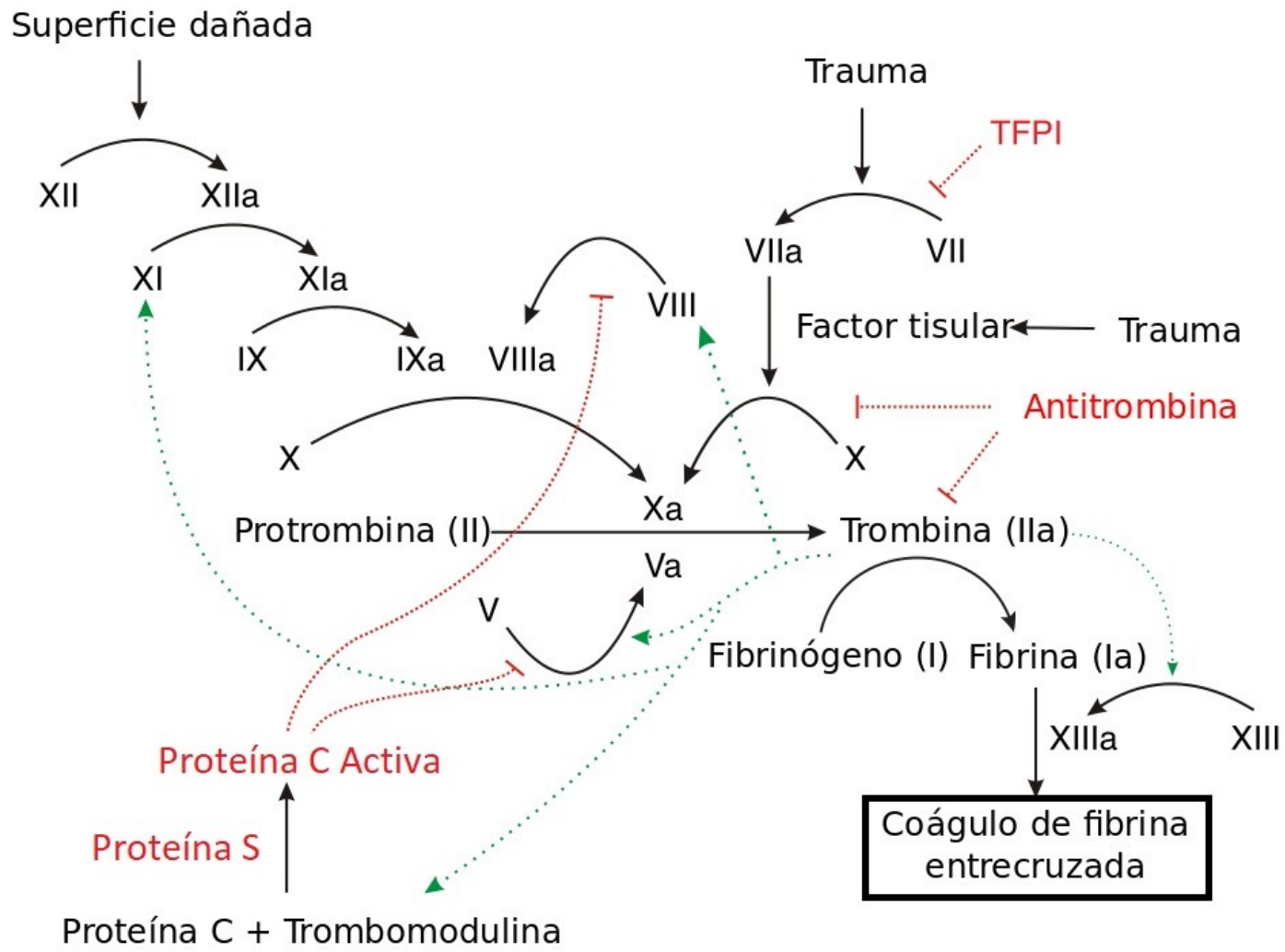
Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales



Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

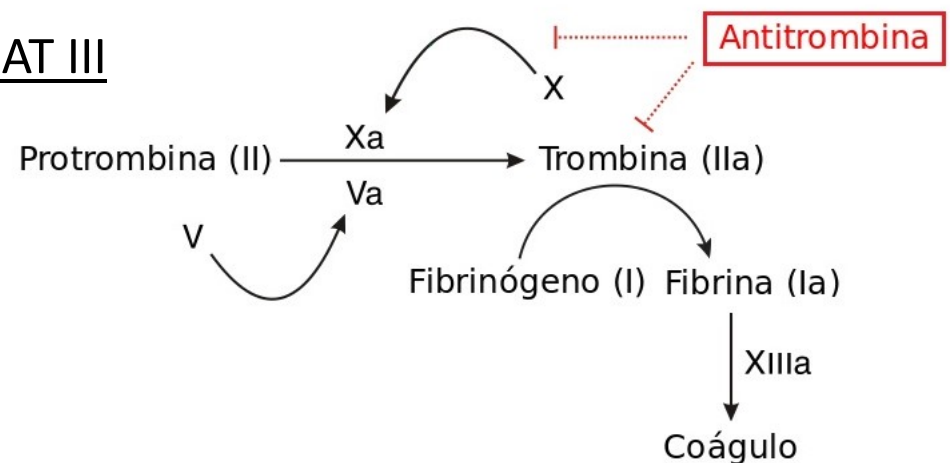
Situaciones especiales

DÉFICIT DE ANTITROMBINA III

- Glucoproteína de síntesis hepática
- Anticoagulante natural: Principal inhibidor de la trombina (factor IIa)
- La heparina es su cofactor, incrementando su afinidad por la trombina
- Herencia autosómica dominante (Mutaciones puntuales en Cr. 1)
- Prevalencia muy baja en la población general (0,02-0,2%)

➤ Causas de deficiencia adquirida de AT III

- Disfunción hepática
- Síndrome nefrótico
- Trombosis aguda, CID



Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

DÉFICIT DE ANTITROMBINA III

Existen dos tipos de deficiencias:

- **Tipo I (Cuantitativo):** Disminución proporcional en los niveles antigénico y funcional.
 - Homocigosis: incompatible con la vida
 - Heterocigosis: clínica si <50% actividad
- **Tipo II (Cualitativo):** anomalía de la actividad funcional, siendo los valores antigénicos de la proteína normales.
 - Se subdivide en:
 - *RS → afecta a su unión con la trombina
 - *HBS → afecta al sitio de unión de la heparina
 - El riesgo trombotico depende del lugar de la alteración molecular.
 - Debuta con clínica trombotica en la infancia.

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

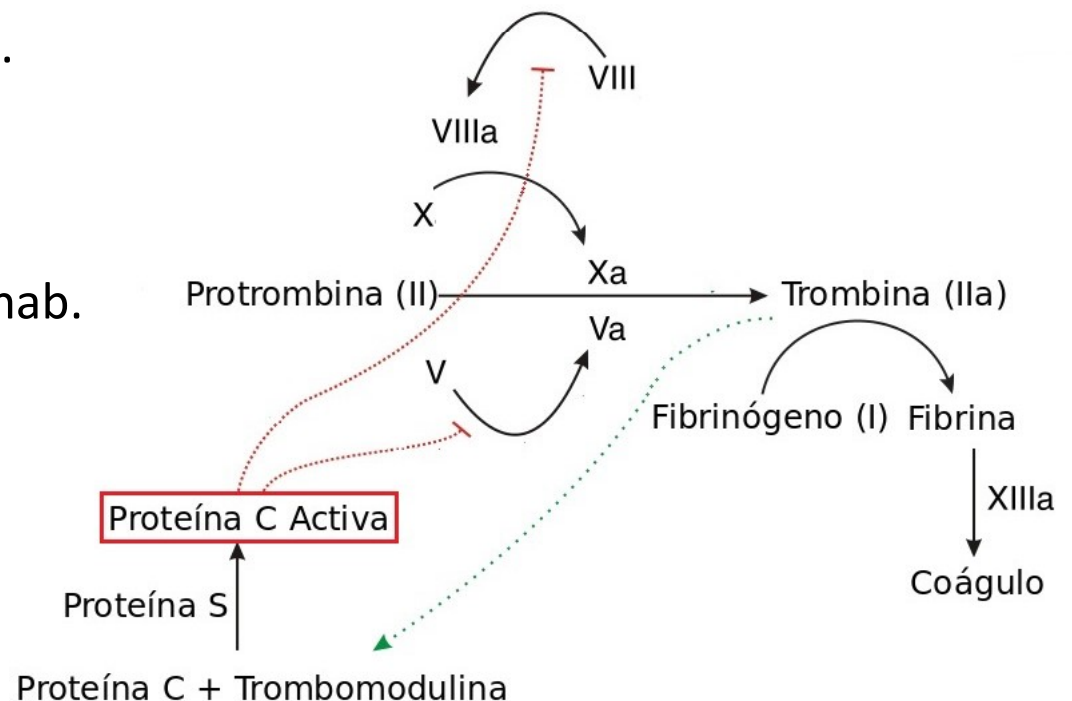
Situaciones especiales

DÉFICIT DE PROTEÍNA C

- Glucoproteína de síntesis hepática dependiente de la vitamina K
- Inactiva a los factores Va y VIIIa frenando la generación de trombina
- Herencia autosómica recesiva.

➤ Prevalencia:

- Homocigotos: 1/500.000 hab.
- Heterocigoto: 0,2% -0,4%



Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

DÉFICIT DE PROTEÍNA C

- Tipos de deficiencias
 - Tipo I (Cuantitativo): disminución del valor antigénico y funcional
 - Tipo II (Cualitativo): actividad disminuida con valor antigénico normal.

- Clínica:
 - Homocigotos : coagulopatía neonatal (púrpura fulminans)
 - Heterocigotos: asintomáticos hasta edad adulta

- Causas adquiridas de déficit de proteína C
 - Disfunción hepática
 - Tratamiento con anticoagulantes orales
 - Trombosis aguda

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

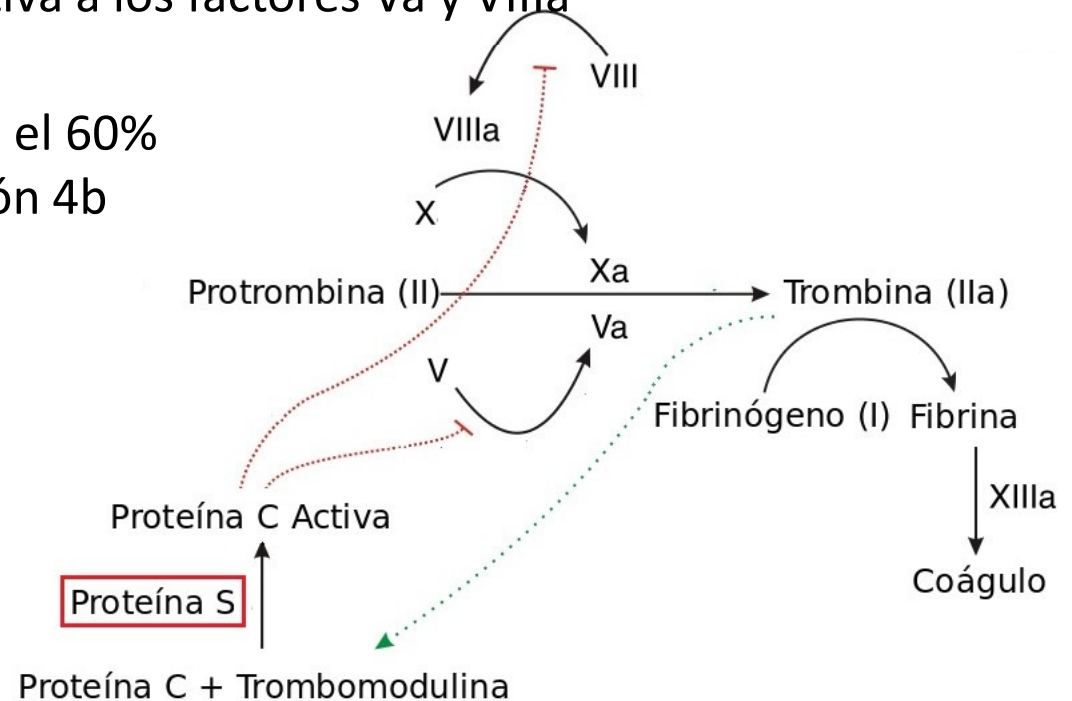
DÉFICIT DE PROTEÍNA S

➤ Glucoproteína dependiente de la vitamina K, de síntesis hepática y endotelial.

➤ Cofactor de la proteína C: Inactiva a los factores Va y VIIIa

➤ Activa en su forma libre (40%), el 60% restante circula unido a la fracción 4b del complemento

➤ Prevalencia: 0,2-0,4%



Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

DÉFICIT DE PROTEÍNA S

➤ Se describen 3 fenotipos:

- **Tipo I:** Disminución cuantitativa y funcional de la proteína S total y libre
- **Tipo II:** Disminución del nivel funcional, con niveles antigénicos normales de proteína S total y libre
- **Tipo III:** Disminución del nivel antigénico y funcional de la fracción libre, pero con niveles normales de proteína S total

➤ Causas adquiridas de déficit de proteína S:

- Deficiencia hepática
- Fármacos: anticoagulantes orales, terapia hormonal estrogénica
- Embarazo
- Trombosis aguda /CID
- Procesos inflamatorios

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

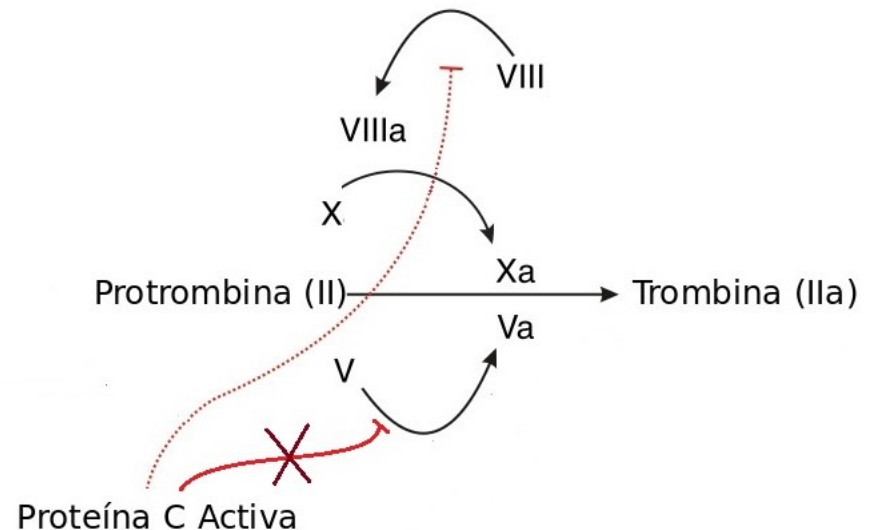
Situaciones especiales

MUTACIÓN DEL FACTOR V LEIDEN

- **Resistencia a la proteína C activada:** incapacidad de la proteína C para escindir factor Va o Factor VIII
- Profesor Bertina (1994) demostró que un 80-90% de los individuos con resistencia a la PC activada presentaban una mutación en el exón 10 del gen del factor V → **Factor V Leiden**

- Herencia autosómica dominante

- Prevalencia: muy raro en raza negra
 - Homocigosis: 0.02%
 - Heterocigosis: 4 -7 %



Generalidades

Clasificación

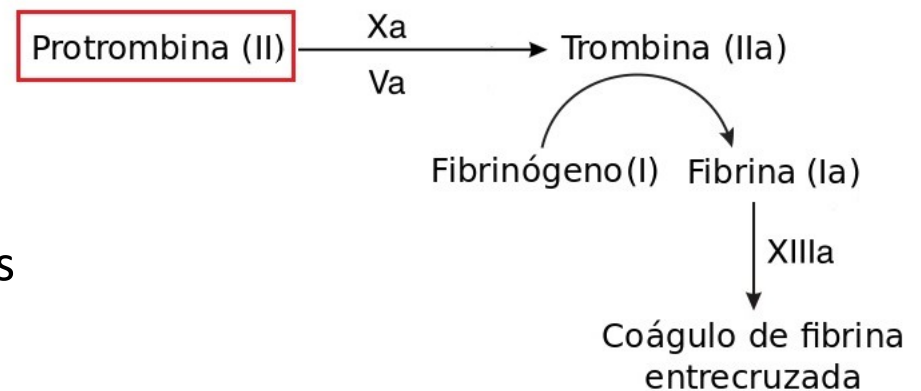
Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

MUTACIÓN G20210A DEL GEN DE LA PROTROMBINA

- **Protrombina (Factor II)**: precursor de la trombina
- **Mutación G20210A**: aumento de niveles plasmáticos de protrombina
 - Heterocigotos: incremento del 30 %
 - Homocigotos: incremento del 70 %
- Herencia autosómica dominante
- Prevalencia:
 - En Europa: 3% (España 6%)
 - Rara en raza negra y en asiáticos



Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

Clasificación según el riesgo trombótico

Frecuencia y riesgo relativo (RR) de tromboembolismo venoso (TEV) en estados hipercoagulables seleccionados

PROCESO	Prevalencia población general	Frecuencia en pacientes con TEV	RR de TEV
Déficit Heterocigoto de AT III	0.02-0.2 %	1-2 %	10-20
Déficit Heterocigoto Proteína C	0.2-0.4 %	3-4 %	5-10
Déficit Heterocigoto Proteína S	0.2-0.4 %	2-3 %	5-9
Factor V Leiden (FVL)			
Heterocigotos	05-4.8 %	18.8 %	3-5
Homocigotos	0.02%	1.5%	40-60
Mutación G20210A			
Heterocigoto	0.06-2.7 %	8-10 %	2-3

Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Hospitalaria, Cap.3, 2014

- La heterocigosis del Factor V Leiden y la mutación 20210A en el gen de la Protrombina son las más **prevalentes**.
- Los Déficit de ATIII, Proteína C y Proteína S son los más **significativos**

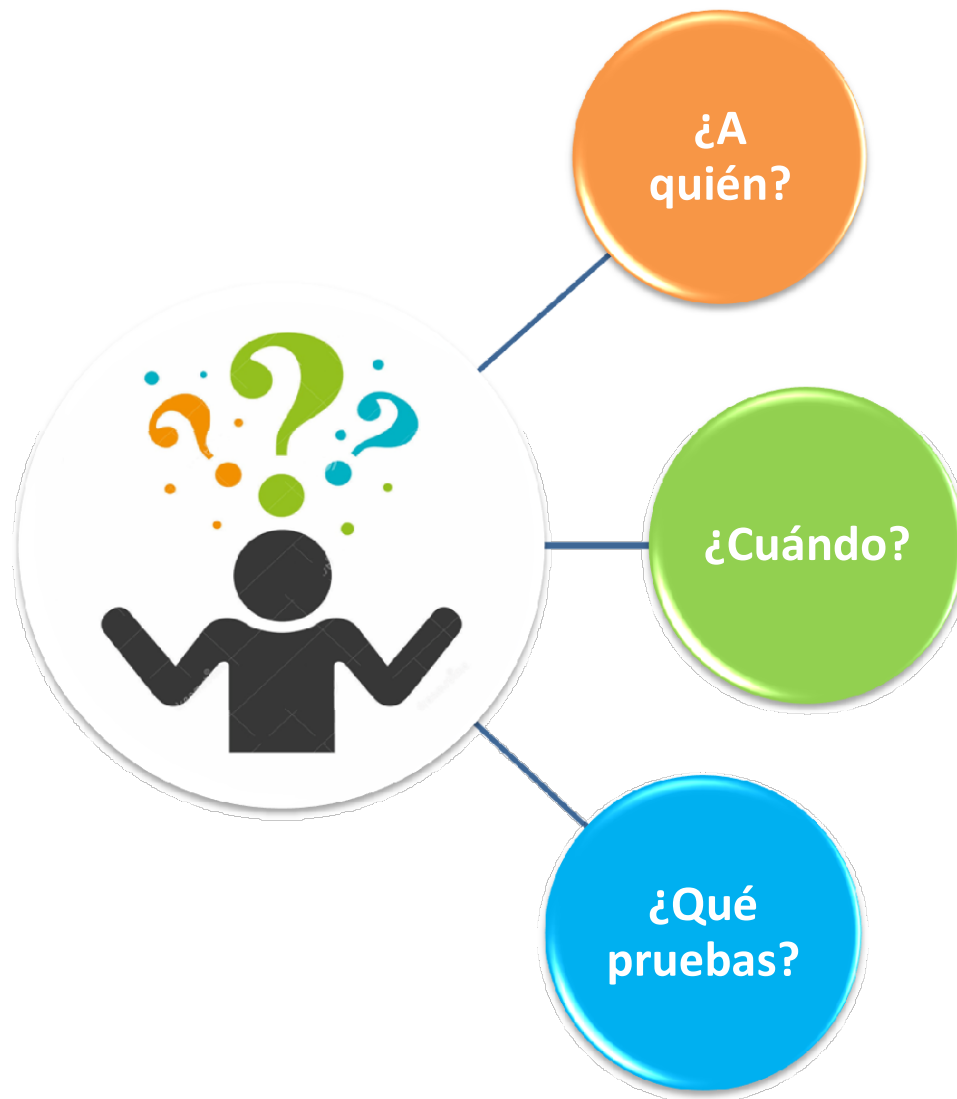
Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales



Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales





¿A QUIÉN?

- Los estudios de trombofilia son solicitados cada vez con más frecuencia
- El cribado en la población general carece de utilidad.
- La presencia de una trombofilia hereditaria **no predice la probabilidad de recurrencia ni el riesgo de síndrome postrombótico** en pacientes no seleccionados con trombosis venosa sintomática (Baglin et al, 2003; Christiansen et al, 2005; Coppens et al, 2008; Rabinovich et al, 2014)).
- Sólo se debe buscar una trombofilia cuando su hallazgo vaya a modificar el manejo clínico del paciente:
 - Ayudar a tomar una decisión clínica
 - Ayudar al manejo terapéutico
 - Ayudar en la valoración de una profilaxis primaria o secundaria

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

¿A QUIÉN?

➤ **Indicaciones:**

Trombosis venosa sin causa aparente antes de los 50 años *

Trombosis arterial inexplicada en paciente joven sin factores de riesgo cardiovascular ó embólico

Trombosis venosa y arterial simultáneas

Trombosis idiopática o Tromboflebitis recurrentes a cualquier edad*

Trombosis venosa de localización inusual (cerebral, mesentérica, esplácnica, renal, etc)*

Resistencia a dosis habituales de anticoagulantes o aparición de eventos estando bajo profilaxis

Trombosis en paciente con historia familiar de eventos trombóticos relevantes o trombofilia en fa

Generalidades

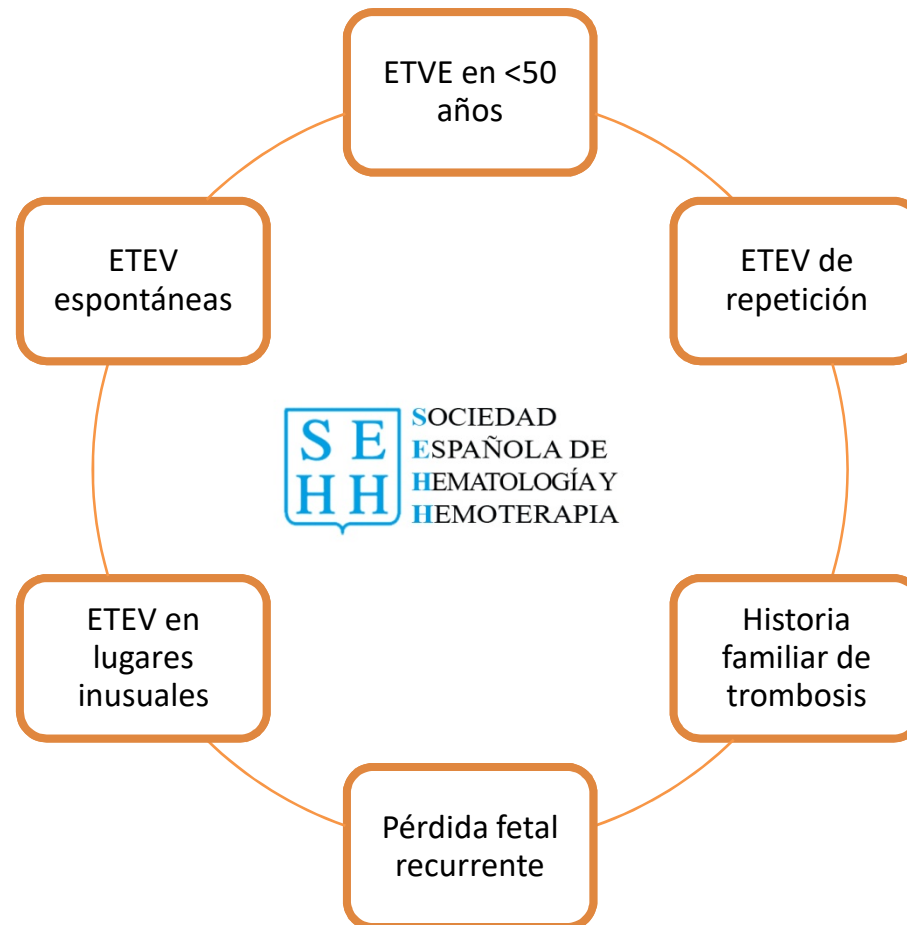
Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

¿A QUIÉN?





¿A QUIÉN NO?

➤ Situaciones en las que **NO** está recomendada la realización del cribado:

1. ETEV provocada con FR evitable

•Estudio prospectivo (Coppens et al, 2008): El riesgo de recurrencia después de un episodio de TEV provocada fue muy bajo y las tasas de recurrencia no difirieron entre las personas con o sin trombofilia hereditaria .

2. Previo a hiperestimulación ovárica o fecundación asistida

3. **Infertilidad:** la trombofilia no se asocia con la dificultad para concebir o los fallos la implantación

4. Antes del inicio de THR o tratamiento con ACO, salvo antecedentes personales de evento tromboembólico o historia familiar de trombofilia.

5. Trombosis arterial en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, salvo historia personal o familiar de trombosis venosas recurrentes.

6. Trombosis asociadas a dispositivos intravenosos.

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales





¿CUÁNDO?

- No existen evidencias de que el tratamiento del evento agudo deba ser distinto en los portadores de algún estado de Trombofilia, por lo que el estudio **no reviste carácter urgente**
- Las pruebas genéticas (FV Leiden, mutación de la protombina) pueden realizarse en cualquier momento.
- Los episodios trombóticos agudos pueden influenciar pruebas de laboratorio (AT III, PC y PS) → **diferir hasta pasados 3-6 meses** del evento.
- Los anticoagulantes orales disminuyen los valores de las proteínas vitamina K dependientes (PC y PS). → al menos **4 semanas después de finalizada la TAO** (si no es posible, sustituirla por HBPM).



¿CUÁNDO?

- El embarazo y el uso de estrógeno reducen los niveles de proteína S
 - **No durante la gestación** → No antes de 90 días post-parto
 - **No** en tratamiento con **Anticonceptivos orales** o terapia hormonal → 1 mes tras su suspensión.
- **NO** recomendado **en menores de 15 años**
 - Hay que tener en cuenta el desarrollo de la hemostasia y la maduración hepática.
 - No hay valores de corte específicos para cada rango de edad

Todo resultado anómalo debe repetirse para su confirmación

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales



Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

¿QUÉ PRUEBAS SOLICITAR?

➤ Estudios recomendados:

1. Déficit de Antitrombina III
2. Déficit de Proteína C
3. Déficit de Proteína S
4. Mutación de Factor V de Leiden
5. Mutación del Gen de la Protrombina (G20210A)
6. Anticuerpos antifosfolípidos y Anticoagulante lúpico



Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

¿QUÉ PRUEBAS SOLICITAR?

➤ Estudios **NO** recomendados:

1. Factores de la coagulación (VII, VIII, IX, XI, XII)
2. Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1 4G/5G)
3. Polimorfismos de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
4. Polimorfismos de factor XIII
5. Polimorfismos de glicoproteínas de la membrana plaquetaria



➤ En estudios individuales han demostrado tener alguna relación con patología trombótica, pero **no hay suficiente evidencia** que justifique incluirlas en el algoritmo de estudio de sospecha de trombofilia

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

¿QUÉ PRUEBAS SOLICITAR?

➤ Estudios **NO** recomendados:

1. Factores de la coagulación (VII, VIII, IX, XI, XII)
2. Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1 4G/5G)
3. **Polimorfismos de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)**
 - Actividad disminuída: Hiperhomocistinemia leve/moderada
 - La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo trombótico más débil de lo que se pensaba
 - Estudios epidemiológicos de alta calidad no han encontrado un aumento significativo en el riesgo de TEV entre individuos homocigotos para polimorfismos de MTHFR



Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

Paciente con
EDEV

Episodio
agudo

Proxilaxis
2ª

Portador
asintomático

Proxilaxis
1ª

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

Paciente con ETEV

Episodio agudo

Proxilaxis 2ª

- El inicio y la intensidad de la terapia anticoagulante deben ser iguales en pacientes con y sin trombofilia.
 - Duración de la anticoagulación: balance entre factores de riesgo trombótico y el riesgo de sangrado.
 - Un estudio de trombofilia positivo sólo es un factor de riesgo más, **NO** es una base suficiente para **influir** en las recomendaciones sobre la **duración** de la terapia.
-
- **NO** es justificación para anticoagulación indefinida tras un episodio de TEV provocada.
 - Un estudio de trombofilia negativo **NO** es base suficiente para detener la anticoagulación tras un episodio de TEV no provocada en un paciente con bajo riesgo de sangrado.

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

**Paciente
con ETEV**

Episodio
agudo

**Profilaxis
2ª**

➤ **Control exhaustivo de FRCV**

➤ Profilaxis con HBMP en situaciones de alto riesgo trombótico:

➤ En general, la identificación de una trombofilia **NO requiere modificar la profilaxis habitual para TEV**

➤ (Excepto Déficit severo de AT III: concentrado liofilizado de AT humana)

➤ La intensidad de la profilaxis así como la duración, son similares al paciente sin trombofilia.

➤ Se debe valorar cada caso de forma individual



Portador asintomático

Profilaxis 1ª

- NO está indicada la anticoagulación para prevención primaria en portadores asintomáticos de una trombofilia hereditaria.
- Control de FRCV
- Evitar las terapias con estrógenos en portadores asintomáticos
- Un usar estrategias preventivas en situaciones en las que el riesgo de trombosis es elevado, como durante la hospitalización, después de una cirugía mayor y durante un viaje de larga distancia

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

GESTACIÓN Y TROMBOFILIA

Estado de hipercoagulabilidad:

1. Cambios fisiológicos en el sistema de coagulación

- Aumento de factores pro-trombóticos
 - Fibrinógeno y factores II, VII, VIII y X
 - La resistencia a la proteína C activada aumenta en 2T y 3T
- Disminución de factores anticoagulantes
 - Disminución de los niveles y actividad de la proteína S
 - Descenso de los niveles y actividad de los inhibidores fibrinolíticos

2. Cambios físicos predisponentes

- Estasis en las venas grandes de MMII por compresión uterina, compresión de la vena ilíaca izquierda por arteria ilíaca derecha, movilidad reducida...

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

GESTACIÓN Y TROMBOFILIA

- El riesgo trombótico aumenta desde el primer trimestre (RR 4-6 veces)
- El periodo de mayor riesgo es el puerperio (RR 9-11 veces)
- El riesgo absoluto es bajo (0.1%), y la incidencia de ETEV es de 0.49 -1.72 por cada 1.000 gestaciones
- El factor de riesgo más importante en mujeres con **trombofilia hereditaria** es el **antecedente personal de TEV** o TEV en un familiar de primer grado.
- No todas las trombofilias confieren el mismo riesgo de complicaciones trombóticas durante el embarazo.

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

GESTACIÓN Y TROMBOFILIA: ETEV MATERNA

DEFECTO	OR TROMBOSIS GESTACIONAL (IC)
Déficit AT	4.69 (1.30-16.96)
Déficit PC	4.76 (2.15-10.57)
Déficit PS	3.19 (1.48-6.86)
FVL Heterocigoto	8.32 (5.44-12.70)
FVL Homocigoto	34.4 (9.86-120.0)
PT20210A Heterocigoto	6.80 (2.46-19.77)
PT20210A Homocigoto	26.36 (1.24-559.2)

Tabla 11: Riesgo de ETEV durante el embarazo en trombofilia hereditaria ¹³⁴.

- El Factor V Leiden y la mutación de la protrombina en homocigosis son los defectos más trombogénicos

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

GESTACIÓN Y TROMBOFILIA: PÉRDIDA FETAL RECURRENTE

- **Hipótesis:** aumentan el riesgo de trombosis en la interfaz materno-placentaria de flujo bajo, lo que da lugar a complicaciones mediadas por placenta (pérdida del embarazo, preeclampsia, deterioro del crecimiento fetal y desprendimiento placentario)
- No existe una clara asociación entre las pérdidas embrionarias de repetición (antes de la semana 10) y las presencia de trombofilia no SAF.
- Parece que la asociación entre trombofilia no SAF y pérdida gestacional es mas estrecha en los abortos ocurridos en el **2º y 3º trimestre**, por disminución del flujo uteroplacentario y trombosis placentaria.

Causas demostradas (Nivel I)	Causas probables no demostradas (Nivel II)	Causas no demostradas (Nivel III)	Causas en investigación
- Genéticas (paternas, embrionarias) - SAF	- Alteraciones anatómicas uterinas - Trombofilia no SAF	- Endocrinas: SOP, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, insuficiencia cuerpo lúteo - Autoinmunes no SAF - Infecciosas - Factor masculino	- Endometriales - Psicosociales - Aloinmunes

Tabla 4: Causas de pérdidas gestacionales recurrentes, según el nivel de evidencia ⁹¹

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

GESTACIÓN Y TROMBOFILIA: RIESGO

BAJO RIESGO

- *Heterocigosis FV Leiden
- *Heterocigosis mutación protrombina

RIESGO MODERADO

- *Déficit proteína C
- *Déficit proteína S

ALTO RIESGO

- *Déficit de Antitrombina
- *Homocigosis Factor V Leiden
- *Homocigosis mutación Protrombina 20210A
- *Doble heterocigoto Factor V Leiden y Protrombina 20210A
- *Defectos combinados
- *SAF

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

GESTACIÓN Y TROMBOFILIA: FACTORES DE RIESGO

- Recomendaciones de profilaxis
Sociedad Española de Ginecología
 - **≥ 4 puntos:** iniciar tan pronto como se conozca la gestación.
 - **3 puntos:** iniciar en la semana 28 y mantenerla durante el puerperio
 - **2 puntos:** iniciar en el puerperio
- Tromboprofilaxis con **HBPM** a dosis profilácticas

Factores preexistentes	Puntuación
EDEV previa	4
EDEV previa secundaria a cirugía	3
Trombofilia de alto riesgo conocida*	3
Presencia de situaciones médicas concomitantes: LES, poliartropatía inflamatoria, EII, sdr.nefrótico, DM tipo I con nefropatía, anemia falciforme, tto intravenoso	3
Historia familiar de EDEV (primer grado)	1
Trombofilia de bajo riesgo conocida	1
Edad >35 años	1
Obesidad	1 (2 si IMC > 40)
Paridad ≥ 3	1
Fumadora	1
Varices	1
Factores obstétricos (embarazo actual)	Puntuación
Preeclampsia	1
TRA	1
Embarazo múltiple	1
Cesárea urgente	2
Cesárea electiva	1
Parto instrumental o prolongado (>24h)	1
Sangrado postparto (>1 litro/transfusión)	1
Parto pretérmino (<37 semanas)	1
Nuerte fetal intraútero	1
Factores de riesgo transitorios	Puntuación
Intervención quirúrgica o inmovilización	3
Hiperemesis gravídica	3
SHO	4
Infección sistémica	1

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

GESTACIÓN Y TROMBOFILIA: TROMBOPROFILAXIS

ETEV Previo

Provocada FR transitorio

(No ACO)

- Puerperio

Resto de casos

- **Gestación y puerperio**

Trombofilia Alto riesgo

Hª familiar trombótica

- **Gestación y puerperio**

NO Hª familiar trombótica

- Vigilancia antenatal o profilaxis según FR
- Profilaxis postparto

Trombofilia bajo/mod. riesgo

Hª familiar trombótica

- Vigilancia antenatal o profilaxis según FR
- Profilaxis postparto

No Hª familiar trombótica

- Vigilancia

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

HEREDITARIAS

- Déficit de Antitrombina III
- Déficit de Proteína C
- Déficit de Proteína S
- Mutación de Factor V de Leiden
- Mutación del Gen de la Protrombina (G20210A)

ADQUIRIDAS

- Factores generales: edad, obesidad, ETEV previa, cirugía, embarazo, inmovilización, traumatismo
- Fármacos: anticonceptivos orales, terapia hormonal, quimioterapia, tamoxifeno/raloxifeno
- Dispositivos intravasculares
- Enfermedades específicas: **Síndrome antifosfolípido**, neoplasias, enfermedades autoinmunes, síndrome nefrótico, insuficiencia venosa, CID, síndromes de hiperviscosidad, insuficiencia hepática, daño endotelial, PTT...

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

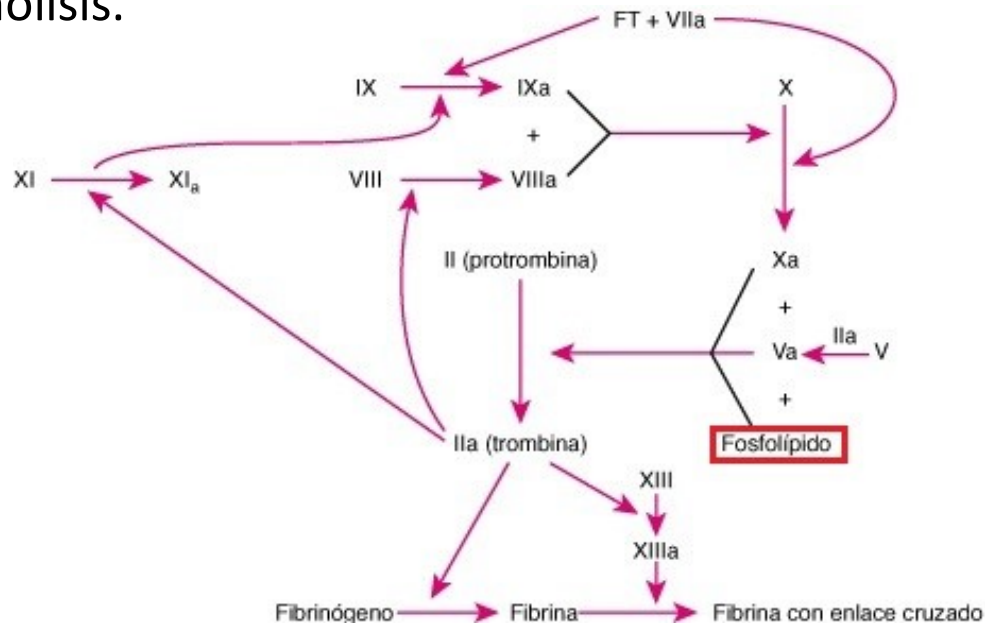
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF)

- **ENFERMEDAD autoinmune sistémica** en la que se producen de forma persistente autoanticuerpos contra los fosfolípidos (APL) de membrana y sus proteínas transportadoras.
- Los APL detectados más frecuentemente son:
 - Anticoagulante lúpico (AL)
 - Anticuerpos anticardiolipina (aCL)
 - Anticuerpo anti β 2-Glicoproteína (a β 2-GPI).
- Tipos:
 - **SAF primario:** sin evidencia de otras enfermedades autoinmunitarias o de factores “precipitantes”
 - **SAF secundario:** acontece junto a otras enfermedades autoinmunitarias (principalmente lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide)

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF)

- **Patogenia**

1. APL activan las células endoteliales, monocitos y plaquetas, induciendo un incremento de la síntesis del factor tisular y tromboxano A2.
2. APL interaccionan con la protrombina, factor X, proteína C y plasmina, dificultando la inactivación de los factores procoagulantes e impidiendo la fibrinólisis.



Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones
especiales

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF)

- **Incidencia:**
 - 5/100.000 individuos por año
 - Cinco veces más frecuente en mujeres
- **Clínica:** Trombosis
 - Puede afectar a venas o arterias y a cualquier nivel del sistema vascular
 - Complicaciones obstétricas: El SAF es la **principal causa tratable de abortos de repetición en el primer trimestre.**
 - No existe una asociación específica entre las manifestaciones clínicas y un subgrupo de APL en particular.
 - Tampoco entre cantidad de APL y severidad o repetición de los eventos trombóticos.

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF)

➤ **Diagnóstico:** Criterios del Consenso de Sidney

Criterios del Consenso de Sidney para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
<p>1. Trombosis vascular: Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier órgano en ausencia de vasculitis. Se exceptúa la tromboflebitis superficial</p> <p>2. Complicaciones obstétricas:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Una o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal a partir de la semana 10 de gestaciónb. Uno o más partos prematuros antes de la semana 34 de gestación por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentariac. Tres o más abortos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación	<p>1. Anticoagulante lúpico: Determinado según las indicaciones del Subcomité correspondiente de la ISTH</p> <p>2. Anticuerpos anticardiolipina (IgG o IgM): Presentes a títulos moderados o altos, definidos como más de 40 GPL o de 40 MPL o superiores al percentil 99 de la población general</p> <p>3. Anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I (Ig G o Ig M) Presentes a títulos moderados o altos, definido como superiores al percentil 99 de la población general</p>
<p>Para establecer el diagnóstico de síndrome antifosfolípido se requiere cumplir al menos un criterio clínico y otro de laboratorio. El criterio de laboratorio debe confirmarse en una nueva determinación separada al menos 12 semanas de la anterior.</p>	
<p><small>GPL: G phospholipid unit para IgG; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; MPL: M phospholipid unit para IgM.</small></p>	

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF)

- Los pacientes con SAF y trombosis, tienen una probabilidad del 70% de recurrencia al suspender la anticoagulación.
- Se recomienda anticoagulación indefinida, con reevaluación periódica del riesgo/beneficio.
- El manejo en trombosis arteriales no está bien definido.

Opciones terapéuticas en el síndrome antifosfolípido en función del riesgo

SAF trombótico	
Medidas generales: <ul style="list-style-type: none">• Evitar factores de riesgo vascular (obesidad, dieta, tabaquismo, sedentarismo, hipertensión)• Los anticonceptivos con estrógenos están contraindicados	
Una sola determinación de AAF (de varias realizadas) y una trombosis venosa o arterial	Mismo abordaje que la población general
SAF y una trombosis venosa	Cumarínicos con INR objetivo 2,0-3,0
SAF y una trombosis arterial	Cumarínicos con INR objetivo 2,5-3,5 o Cumarínicos con INR objetivo 2,0-3,0 + AAS
SAF y retrombosis bajo anticoagulación	Aumentar el INR objetivo a > 3,0 con o sin AAS

Generalidades

Clasificación

Estudio

Tratamiento

Situaciones especiales

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF)

- En SAF obstétrico, se recomienda profilaxis con HBPM en situaciones de alto riesgo trombótico.
- No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de AAS continuado como profilaxis primaria fuera del embarazo.

Opciones terapéuticas en el síndrome antifosfolípido en función del riesgo

SAF obstétrico	
Medidas generales: <ul style="list-style-type: none"> • Estudios seriados Doppler de arterias uterinas • Tromboprofilaxis posparto con HBPM durante un mínimo de 6 semanas 	
AAF y primera gestación o gestaciones previas normales	Medidas generales o AAS
SAF obstétrico y pérdidas precoces (< 10 semanas de gestación)	AAS Si fallo: AAS + HBPM a dosis profiláctica
SAF obstétrico y una o más muertes fetales	AAS + HBPM a dosis profiláctica
SAF obstétrico y una o más muertes fetales	AAS + HBPM a dosis profiláctica Si fallo: AAS + HBPM a dosis terapéutica
SAF y trombosis previas	AAS + HBPM a dosis terapéutica
AAF: anticuerpos antifosfolípidos; AAS: ácido acetilsalicílico a dosis baja (100 mg/día); HBPM: heparina de bajo peso molecular. SAF: síndrome antifosfolípido.	

Generalidades

Clasificación

Estudio


Tratamiento

Situaciones
especiales

APL sin criterios SAF

- Pacientes **portadores asintomáticos** de Anticuerpos Antifosfolípidos
 - Evitar los FRCV
 - Profilaxis con HBPM en las situaciones de riesgo trombótico
 - Si se asocian a otras enfermedades autoinmunes (LES) aumenta el riesgo, por lo que puede considerarse la AAS como profilaxis primaria.


PUNTOS CLAVE sobre las TROMBOFILIAS HEREDITARIAS




- No deben ser consideradas una enfermedad, si no un **factor de riesgo** de trombosis.




- Su presencia **no predice la probabilidad de recurrencia** ni el riesgo de síndrome postrombótico



- **No estudiar en el momento agudo:** esperar 3-6 meses del evento, sin ACO ni terapia hormonal, y fuera de la gestación



- **NO** es una base suficiente para **influir por sí solas** en las recomendaciones sobre la **duración** de la terapia



- En general **NO precisan modificar la profilaxis habitual para TEV**, pero hay que valorar cada caso de forma individual

Actualización en **Hematología** para Médicos de Atención Primaria

