

Profilaxis trombótica en pacientes con anticuerpos antifosfolípido

**Maria José Cuadrado
Lupus Research Unit
St. Thomas' Hospital
London**

Caso Clínico

- **Mujer**
- **Blanca**
- **29 años**
- **2 abortos**
- **1 muerte fetal**
- **ANA, ENA, anti-ADN: negativo**
- **ACA IgG: 289 GPL U**
IgM: Negativo
- **AL: Positivo**
- **Ultima gestación tratada con Asp + heparina BPM**

Caso Clínico

- **Mujer**
- **Blanca**
- **39 años**
- **LES 1997**
 - Artritis**
 - Lesiones cutáneas**
 - Nefropatía membranosa**
- **Tensión arterial: 140/90**
- **Lívido reticularis**
- **Sinovitis en carpos**
- **ANA: 1/320, ENA: Sm/RNP**
- **Proteinuria 24h : 4.2 mg/l**
- **ACA: negativo**
- **AL: positivo**
- **Prednisolona: 10mg**
- **IECA**
- **Azatioprina: 150mg**
- **Hidroxicloroquina: 200mg**

AAF positivos: Prevalencia

- **Población normal :** 2-12%
- **Pacientes con LES :** 30-50%
- **Pérdidas fetales:** 10-40%

AAF y Trombosis : Evidencias

- **La mayoría de los antígenos son moléculas esenciales en la hemostasia**
- **La persistencia y títulos de AAF se suelen correlacionar con el riesgo de trombosis**
- **Experimentos in vitro: activación celular**

AAF y Trombosis : Evidencias

Modelos animales

- **Induction of anti-phospholipid syndrome in naive mice with human monoclonal anti-cardiolipin antibodies**

Blank et al. Proc Natl Acad Sci 1991; 88: 3069-73

- **A monoclonal IgG anticardiolipin antibody from a patient with APS is thrombogenic in mice**

Pierangeli SS et al. Circulation 1996; 94: 1746-51

AAF y Trombosis: Evidencias

- *The antiphospholipid antibodies in stroke study group. Neurology 1993*

Factor de riesgo independiente para ACV

- *Vaarala et al. Circulation 1995*

Factor de riesgo independiente para IM

AAF positivos sin trombosis

**Cual es la probabilidad de que
desarrollen trombosis?**

AAF y Riesgo Trombótico

- **Títulos altos de ACA IgG : RR 5.3 (95%CI, 1.5-18.3) para Trombosis Venosa**

Ginsburg et al. Ann Intern Med, 1992

- **26% pacientes con patología obstétrica (3 años) siguientes.**

Silver et al. Obstet Gynecol 1994

- **52% de los pacientes con LES y AAF: (10 años)**

Shah et al. Lupus 1998

- **20% de pacientes con LES y AAF: (9 años)**

Tektonidou Arthrtis Rheum 2009

AAF y Riesgo Trombótico

- **3.6/100 paciente/año (LES y AAF)**

Romero-Diaz J Rheumatol 2009

- **2.75/100 paciente/año (AAF + Tto: Asp)**

Erkan D Arthrtis Rheum 2007

- **1.76 /100 paciente/año (ALIAPAS-Rand)**

- **4.9 /100 paciente/año (ALIAPAS-OA)**

Cúal es la mejor profilaxis?

No hay datos concluyentes

Profilaxis anti-trombótica

- **Ningún tratamiento**
- **Aspirina**
- **Hidroxicloroquina**
- **Anticoagulación oral**

AAF positivos: Tratamiento

- 48 pacientes Asp, 50 placebo**
- 4 trombosis en el grupo de aspirina, 0 trombosis en el grupo placebo**
- Conclusión:**
 - No se benefician de tratamiento con Aspirina.**
 - Su riesgo de trombosis es bajo**
 - Solo desarrollan trombosis cuando otros factores de riesgo vascular estan presentes.**

Puntos débiles

- **Tamaño de la muestra pequeño**
- **Tiempo de seguimiento corto (2.3 ± 0.95 años)**
- **42% de los pacientes eran negativos para AL and tenían títulos bajos de aCL**
- **Algunos de ellos eran positivos solo para el isotipo IgA**

AAF positivos: Tratamiento ALIAPAS

- **82 pacientes con Aspirina**
- **84 pacientes con anticoagulación oral
(INR: 1.7)**
- **Pacientes con LES y/o patología
obstétrica**
- **2.7 años de seguimiento**

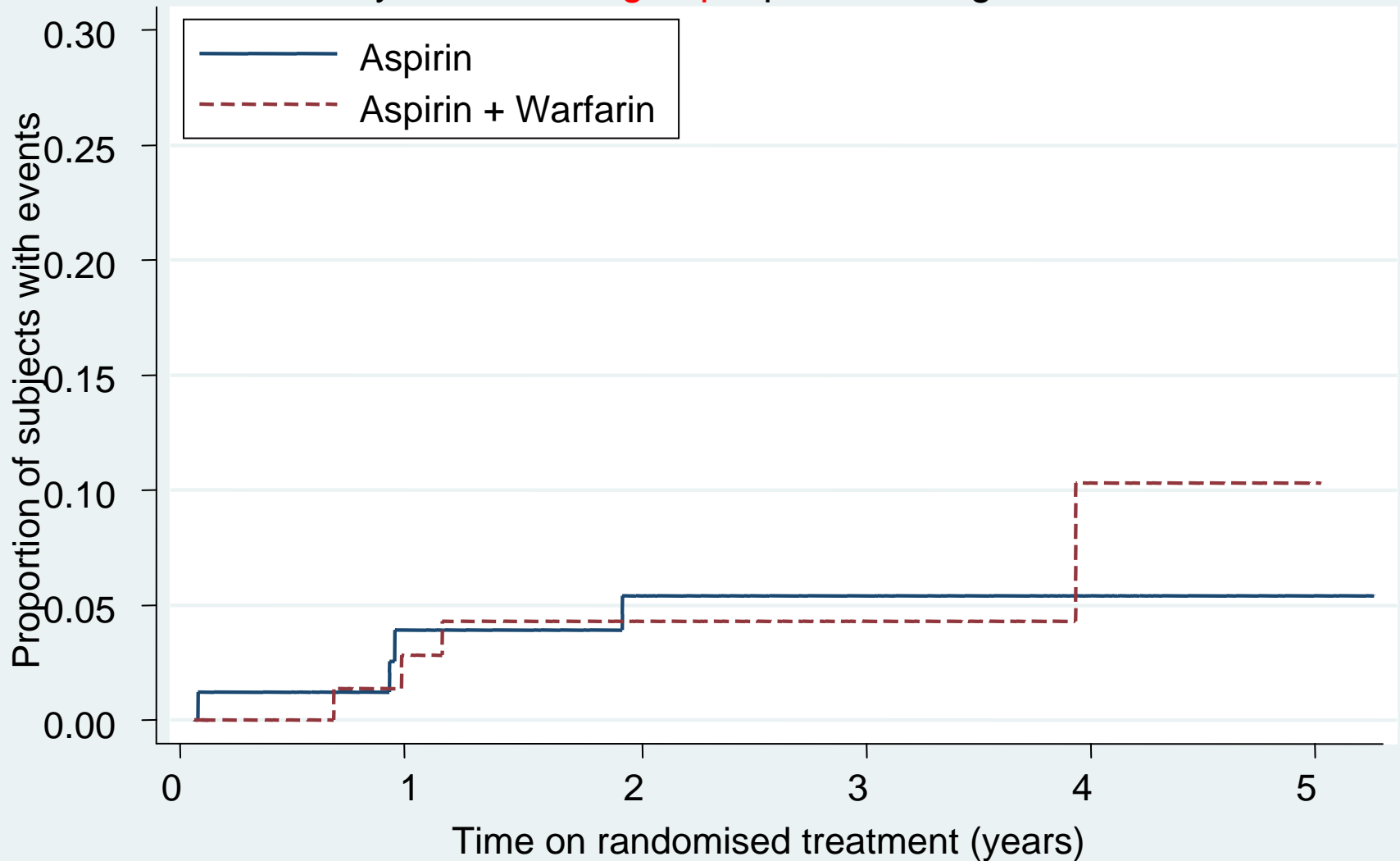
Tamaño de muestra

1.000 pacientes

Para detectar una reducción del riesgo de un 60% (90% poder, a 5% significación)

ALIWAPAS trial: Primary events to end of trial

by randomised groups, $p = .922$, log-rank test



Puntos débiles

- **Tamaño de la muestra pequeño**
- **Tiempo de seguimiento corto**
- **Ninguna conclusión**

Hemos aprendido algo de los estudios?

No mucho.....

- **El tratamiento profiláctico debe ser continuo o solo en situaciones de mayor riesgo de trombosis?**
- **Cual es el mejor tratamiento?**
- **Es posible identificar subgrupos de pacientes que tienen mayor riesgo de trombosis?**

....pero algo

Factores predictivos de Trombosis

- **Hipertensión y/o títulos medios o altos de ACA**

Ruffati et al, Ann Rheum Dis 2009

- **Sexo varón, AL y ACA persistentemente positivos**

Tektonidou et al Arthrtis Rheum 2009

Otros factores de riesgo

- Todos los pacientes menos uno, tenían un factor de riesgo vascular o LES

Erkan D et al. Arthritis Rheum 2007

- Todos los pacientes menos uno tenían otros factores de riesgo vascular (11/15 LES, 4 fumadores 2 ex-fumadores, 4 historia familiar de trombosis, 3 obesidad, 1 hipertension, 1 hipercolesterolemia and 1 síndrome nefrótico).

ALIAPAS

- 50% tenían uno o mas factores de riesgo vascular en el momento de la trombosis

Giron-Gonzalez et al. J Rheumatology 2004

Tratamiento

**Aspirina e hidroxiclороquina:
reducción en la tasa de trombosis**

Teknodiaou et al. Arthritis Rheum 2009

Ruffati et al. Ann Rheum Dis 2009

Kaiser et al. Ann Rheum Dis 2009

Tratamiento

- **Riesgo de sangrado GI (Meta-analisis 24 estudios)**
2.47% Aspirin vs 1.42% placebo (odds ratio 1.68, 1.51 to 1.88).
Berger et al. Am J Med 2008
- **Recomendaciones:**
 - U.S. Preventive Services Task Force**
Ann Intern Med 2009
 - Aspirin in primary prevention of CV disease (Meta- analisis 6 estudios)**
El papel de la Aspirina es incierto. Sopesar riesgo beneficio
Antithrombotic Trialists Group. Lancet 2009

Conclusiones

- **No hay evidencias que apoyen ninguna opción terapéutica en particular.**
- **Control estricto de los factores de riesgo CV**
- **Dosis bajas de Aspirina/Hidroxicloroquina**
- **Individualizar el tratamiento**