

CARTA AL EDITOR

Manejo del síndrome antifosfolipídico trombótico: ¿Anticoagulantes directos orales o Warfarina?

Management of thrombotic antiphospholipid syndrome: Direct oral anticoagulants or Warfarin?

Gestão da síndrome trombótica antifosfolipídica: Anticoagulantes orais directos ou varfarina?

Diana Cristina Buendía Palacios¹

ORCID: 0000-0003-2399-7256

Jéssica Gabriela de Almeida Vasconcelos²

ORCID: 0000-0001-9241-9287

João André Freitas Silva³

ORCID: 0000-0001-5045-0614

Yelson Alejandro Picón-Jaimes⁴

ORCID: 0000-0002-7498-5346

Recibido: 24/01/2023 - **Aceptado:** 09/04/2023
Correspondencia. E-mail: colmedsurg.center@gmail.com

El síndrome antifosfolipídico trombótico (SAT) consiste en una entidad patológica autoinmune, que se caracteriza por la manifestación de eventos tromboembólicos, secundario a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL).⁽¹⁾

Aunque la detección aislada de aFL se asocia con un riesgo bajo de tromboembolismo, generalmente este síndrome se acompaña de la presencia de otros anticuerpos, tales como el anticoagulante lúpico, anticardiolipina, y anti-beta 2- glicoproteína 1, así como de mutaciones en el gen de la protrombina y de proteínas anticoagulantes, favoreciendo el ambiente protrombótico. ⁽¹⁾

El pilar del manejo del SAT consiste en la terapia anticoagulante indefinida.⁽²⁾ Sin embargo, en la actualidad no se dispone de herramientas validadas para la estratificación del riesgo tromboembólico, por lo que se dificulta el establecimiento de un régimen seguro, sobre todo en aquellos pacientes con comorbilidades cardiovasculares o de otro tipo, que también alteran la salud cardiometabólica.

La evidencia clínica disponible, es heterogénea en cuanto a la precisión de la eficacia y seguridad del uso de anticoagulantes, reduciéndose los desenlaces a ciertos subgrupos y órganos dianas.⁽²⁾ Entonces, es un verdadero reto hacerle frente a esta condición, sobre todo en países donde no sea frecuente el uso de herramientas tecnológicas, moleculares o genéticas, que permitan caracterizar totalmente a estos pacientes.

Recientemente, Woller et al⁽³⁾ publicaron los resultados de un ensayo controlado aleatorizado, donde incluyeron a un total de 48 pacientes con SAT, para evaluar la eficacia y seguridad de Apixaban (n=23) vs. Warfarina (n=25) a lo largo de 12 meses, con dosificación mixta. Como desenlaces, se evaluó la incidencia de evento tromboembólico y muerte cardiovascular. De forma interesante, los autores encontraron en el análisis por intención de tratamiento, que se presentaron seis eventos tromboembólicos en los pacientes aleatorizados con Apixaban (arrojando una razón de 318 eventos por cada 1000 personas por año), en comparación a casos nulos en el grupo de Warfarina. Solo se presentó un evento de sangrado mayor, en el grupo de Warfarina, arrojando una razón de 40 eventos por cada 1000 personas por año. En el análisis secundario según tratamiento, se encontraron 3 casos de eventos tromboembólicos con Apixaban a dosis de 2,5 mg, y 3 casos a 5 mg, ambos cada 12 horas (dando una razón de 603 y 321 eventos por cada 1000 personas por año, respectivamente). De esta forma, el estimado global de eventos adversos por persona/año por 1000 años, fue de 318, 603, 231 y 40, para Apixaban cualquier dosis, 2,5 mg, 5 mg, y Warfarina, respectivamente. Ahora bien, al excluir los pacientes con antecedente de evento tromboembólico, se obtuvo una razón de 129 eventos por 1000 personas por año, para el grupo Apixaban. Paradójicamente, al evaluar la satisfacción de los individuos estudiados, demostraron mayor favorabilidad con el uso de Apixaban vs. Warfarina. De esta forma, los autores concluyeron que, a pesar de las limitaciones en cuanto a la muestra reducida, no se debe sugerir sustituir Warfarina por Apixaban, en cuanto

^{1,2,3} -Centro Hospitalario Universitário. Lisboa Norte. Lisboa, Portugal.

⁴ -Fac Ciències Salut Blanquerna, Univ Ramon Llull, Barcelona, España

a la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con SAT, especialmente para ictus isquémico.⁽³⁾

Para contrastar estos resultados, a comienzos del año 2023, fue publicado un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados,⁽⁴⁾ donde se evaluó la eficacia y seguridad de los anticoagulantes directos orales (ACDO) vs. Warfarina, en individuos con SAT. Se incluyeron 4 ensayos con un total de 472 pacientes, evidenciando que los ACDO se asociaron con mayor probabilidad de evento tromboembólico arteriales (OR 5,43; IC 95%: 1,87 – 15,75; $p < 0,001$), particularmente ictus isquémico. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos, en cuanto a evento tromboembólico venosos (OR 1,20; IC 95%: 0,31 – 4,55; $p = 0,79$) y sangrado mayor (OR 1,02; IC 95%: 0,42 – 2,47; $p = 0,97$). Así, se concluyó que los ACDO incrementan el riesgo de tromboembolismo arterial en pacientes con SAT.⁽⁴⁾

A la fecha, esta sería la evidencia de mayor calidad disponible y, aunque tradicionalmente se han postulado los ACDO como una estrategia terapéutica altamente eficaz y segura en el control del riesgo tromboembólico, se puede observar que esto no se extrapola en todos los casos. Con base en lo anterior, se sugiere utilizar el régimen basado en antagonistas de la vitamina K, especialmente, Warfarina.

Dentro de la brecha existente en la evidencia en cuanto a datos disponibles sobre el conocimiento de la fisiopatología, evolución y manejo clínico de SAT, hay que tener en cuenta que, basados en el análisis bibliométrico realizado por He et al⁽⁵⁾, los países de altos ingresos (principalmente provenientes de Europa) han reportado más del 70% de los datos, enfocados esencialmente en los desenlaces obtenidos durante el uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, tanto en prevención primaria como secundaria.⁽⁵⁾ Pero, se debe recordar que al ser esta una condición autoinmune, es fundamental conocer el patrón de expresión génica y factores epigenéticos asociados a la presencia de distintos anticuerpos en población latinoamericana, (6) los cuales tienen el potencial de modificar la evolución descrita en la literatura.

Entonces, la investigación básica y traslacional sobre SAT es una línea de investigación de interés en nuestra región, que debe ser difundida y discutida por investigaciones de especialidades afines, para el diseño y ejecución de estudios con abordaje basado en la evidencia, que respondan interrogantes relevantes sobre el SAT, y su impacto sobre los determinantes sociales e indicadores de salud en la población afectada.

Bibliografía

- 1- Capecchi M, Abbattista M, Ciavarella A, Uhr M, Novembrino C, Martinelli I. Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med.* 2022; 11(23):6984. doi: 10.3390/jcm11236984.
- 2- Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 10(10):CD012169. doi: 10.1002/14651858.CD012169.pub3
- 3- Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, Wang TF, Branch DW, Groat D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv.* 2022; 6(6):1661-1670. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005808
- 4- Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M, Chatterjee S, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81(1):16-30. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.008
- 5- He Y, Li M, Yu H, Yin F, Zhang X, Yang Q, et al. Bibliometric and altmetric analysis of research relating to antiphospholipid syndrome based on VOS viewer (2011-2021). *Clin Rheumatol.* 2023 Jan 5. doi: 10.1007/s10067-022-06485-5
- 6- Lozada-Martinez ID, Suarez-Causado A, Solana-Tinoco JB. Ethnicity, genetic variants, risk factors and cholelithiasis: The need for eco-epidemiological studies and genomic analysis in Latin American surgery. *Int J Surg.* 2022; 99:106589. doi: 10.1016/j.ijssu.2022.106589

Nota

Yelson Alejandro Picón-Jaimes: Médico. Magister en Epidemiología y Salud Pública. Magister en Epidemiología de la Investigación.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Respuesta carta al editor

Valentina Mérola

ORCID: 0000-0001-5510-5756

Universidad de la República, Facultad
de Medicina. Profesora Adjunta Unidad
Académica Médica C.

El tratamiento del Síndrome antifosfolipídico trombótico (SAT) permanece controvertido, no solo en cuanto al tipo de anticoagulantes sino también en intensidad y duración del tratamiento. Clásicamente los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido la opción terapéutica utilizada en el tratamiento a largo plazo del Síndrome antifosfolipídico trombótico. ⁽¹⁾

En los últimos años surgieron datos provenientes de pequeños ensayos clínicos aleatorizados que mostraron que los pacientes con SAT tratados con anticoagulantes de acción directa (ACODs) presentaron mayor riesgo de trombosis arterial comparado con warfarina, siendo más claros estos hallazgos en el contexto de SAT de alto riesgo.

Por el contrario no se encontró diferencia en trombosis venosa o sangrado mayor.

Basados en dicha evidencia algunos expertos e incluso guías han considerado el uso de ACODs en determinadas circunstancias en pacientes con SAT de “bajo riesgo” o “no alto riesgo”, definidos como aquellos pacientes que no fueran triple positivos ni hubieran tenido trombosis arterial.⁽¹⁾

Como se menciona en la carta al editor; el metanálisis recientemente publicado por Khairani et al que analiza los 4 ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta la fecha en este tema, reafirma este hecho de que los ACODs se asocian con mayor riesgo de eventos arteriales comparados con AVK y no encuentra diferencias en tromboembolismo venoso ni en sangrado mayor, pero además incorpora nuevos conocimientos ya que el análisis por subgrupos no encontró diferencias entre los diferentes tipos de SAF: triple positivo frente a cualquier otra combinación así como tampoco entre los pacientes con antecedentes de trombosis arterial frente a los pacientes sin este antecedente.⁽²⁾

Basados en estos hallazgos la recomendación debería ser la de no utilizar ACODs en pacientes con SAT de ningún tipo así como tampoco en los pacientes con alta sospecha, por lo menos hasta que surja nueva evidencia y fundamentalmente hasta que contemos con más y mejores herramientas para estratificar el riesgo trombótico de los pacientes SAF.⁽³⁾

Por último comparto ampliamente la inquietud sobre la necesidad de conocer el comportamiento y como se maneja el SAF en nuestra región.

Bibliografía

- 1- Capecchi M, Abbattista M, Ciavarella A, Uhr M, Novembrino C, Martinelli I. Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med.* 2022 Nov 26;11(23):6984. doi: 10.3390/jcm11236984.
- 2- Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M, Chatterjee S, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Jan 3;81(1):16-30. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.008.
- 3- Crowther MA, Jones AE, Witt DM. Warfarin Is the Preferred Therapy for Patients With Thrombotic APS: Back to the Future. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Jan 3;81(1):31-33. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.015.

Nota

Valentina Mérola: Internista. Unidad de Hemostasis y Trombosis de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay. Comité de Tromboprofilaxis del Hospital de Clínicas. Uruguay.

Este artículo fue aprobado por la editora **Dra. Mercedes Perendones**