

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Práctica Clínica

SEDENA

SEMAR

Tratamiento de Síndrome de Anticuerpos
Antifosfolípido Primario en el Adulto

Evidencias y Recomendaciones

Número de Registro ESPACIO PARA SER LLENADO POR CENTEC

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

Av. Paseo de la Reforma No. 450 piso 13, Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600 México, DF.

[Página Web: www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)

Publicado por CENETEC

© Copyright CENETEC

Editor General

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta Guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las preferencias de cada paciente en particular; los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica, Tratamiento de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario en el Adulto, México: Secretaría de Salud; 2010.

Esta Guía puede ser descargada de Internet en:

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

ISBN en trámite

D689 Defecto de la Coagulación no Especificado

Guía de Práctica Clínica
Tratamiento de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario en el Adulto

Autores			
Barrera Cruz Antonio	Medico Internista / Reumatólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	División de Excelencia clínica Coordinación de UMAE
Echeverría González Gustavo	Medico Reumatólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE HE CMN Occidente Delegación Jalisco
Parrilla Ortiz Juan Ismael	Médico Familiar	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMF 21 Delegación Sur D.F.
Sánchez Alonso Silvia	Médico Internista / Reumatólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGZ 20 La Margarita Puebla
Zonana Nacach Abraham	Medico Reumatólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGR 20 Tijuana Delegación Baja California
Validación Interna			
Luis Javier Jara Quezada	Medico Internista / Reumatólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional La Raza
Olga Lidia vera Lastra	Medico Internista / Reumatólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional La Raza
Validación Externa			

Índice:

1. Clasificación.....5

2. Preguntas a responder por esta Guía.....6

3. Aspectos Generales.....7

 3.1 Antecedentes7

 3.2 Justificación8

 3.3 Propósito8

 3.4. Objetivos de esta Guía.....8

 3.5. Definición9

4. Evidencias y Recomendaciones 10

 4.1 Tratamiento..... 11

 4.1.1 Generalidades y objetivo del tratamiento en el paciente con SAAF 11

 4.1.1.1 Principales sitios anatómicos de trombosis venosa y arterial..... 11

 4.2 Tromboprolifaxis primaria 13

 4.2.1 Estrategias terapéuticas en el adulto sano y la embarazada, con anticuerpos antifosfolípido positivo de forma persistente y sin historia de trombosis..... 13

 4.3 Tromboprolifaxis secundaria..... 14

 4.3.1 Tratamiento Farmacológico..... 14

 4.3.1.1 Intervenciones terapéuticas más eficaces y seguras ante un episodio de trombosis venosa y arterial..... 14

 4.3.1.1 Intervenciones terapéuticas más eficaces y seguras en el tratamiento de tromboembolismo venoso agudo (TEVA) y prevención de tromboembolismo recurrente durante el embarazo 19

 4.4 Criterios de Referencia 23

 4.4.1 Técnico-Médicos..... 23

 4.4.1.1 Referencia al segundo y tercer nivel de Atención..... 23

 4.5 Criterios de Contrareferencia..... 24

 4.5.1 Técnico-Médicos..... 24

 4.5.1.1 Contrareferencia al primer nivel de atención 24

 4.6 Vigilancia y Seguimiento..... 25

 4.6.1 Mortalidad del paciente con SSAF e identificación y manejo de principales efectos secundarios y adversos del tratamiento anticoagulante 25

 4.6.2 Manejo peri y postoperatorio del paciente candidato a un procedimiento quirúrgico que emplea antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes..... 30

 4.7 Días de Incapacidad en donde proceda 32

Algoritmos..... 33

5. Definiciones Operativas..... 36

6. Anexos 38

 6.1 Protocolos de Búsqueda..... 38

 6.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la Recomendación 40

 6.3 Clasificación o escalas de la Enfermedad..... 45

 6.4 Medicamentos..... 50

7. Bibliografía..... 53

8. Agradecimientos 57

9. Comité académico 58

10. Directorio 59

11. Comité Nacional Guías de Práctica Clínica..... 60

1. CLASIFICACIÓN

Registro :	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Médico Familiar, Médico Internista, Reumatólogo
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	CIE10 D689 Defecto de la coagulación no especificado
NIVEL DE ATENCIÓN	Primer, Segundo y tercer nivel de atención
CATEGORÍA DE LA GPC	Tratamiento Vigilancia Seguimiento
USUARIOS	Médico Familiar, Médico Internista, Reumatólogo, Neurológico, Hematólogo, Gineco-Obstetra, Neumólogo, Médico de Medicina Crítica
POBLACIÓN BLANCO	Hombres y Mujeres ≥ 16 años con diagnóstico definido de síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario. Se aborda tratamiento de trombosis venosa y arterial. Se excluye el tratamiento de úlceras de piel, microangiopatía trombotica renal, valvulopatía, anemia hemolítica y trombocitopenia
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Tiempos de coagulación TP, TTP, INR Anticoagulante lúpico Fármacos: aspirina otros antiagregantes, warfarina, acenocumarina heparina estándar y de bajo peso molecular: enoxaparina,
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Referencia oportuna y efectiva Uso adecuado de estudios de laboratorio y gabinete Uso eficiente de los recursos Tratamiento específico Disminución del riesgo de trombosis venosa o arterial recurrente Disminución del riesgo de pérdidas fetales Satisfacción con la atención Mejora de la calidad de vida Actualización médica.
METODOLOGÍA	Definición del enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 81 Guías seleccionadas: 12 del período 2005-2010 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas: 11 Ensayos controlados aleatorizados: 8 Prospectivos, retrospectivos, transversales: 24 Revisión narrativa y Consensos: 26 Validación del protocolo de búsqueda División de Excelencia Clínica Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones
MÉTODO DE VALIDACIÓN Y ADECUACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Colocar el nombre de la Institución o dependencia
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO _____ FECHA DE ACTUALIZACIÓN <i>a partir del registro 2 a años</i>

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía, puede contactar al CENETEC a través del portal: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. En el paciente adulto con Diagnóstico definido de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario ¿Cuál es la prevalencia de las principales manifestaciones clínicas?
2. ¿Cuál es el principal sitio anatómico en el que se presentan los episodios de trombosis venosa y arterial, en población europea y latinoamericana?
3. ¿Cuál es la conducta terapéutica más apropiada (tromboprofilaxis primaria) ante el paciente sano (sin trombosis) con anticuerpos antifosfolípidos positivos de forma persistente?
4. ¿Cuál es el manejo obstétrico recomendable en embarazadas con presencia de anticuerpos antifosfolípido positivos?
5. ¿Cuál es el tratamiento antitrombótico más efectivo y seguro ante el primer episodio de trombosis venosa/arterial y ante los episodios de trombosis recurrente (tromboprofilaxis secundaria)?
6. ¿Cuál es el nivel de INR más efectivo, que reduce el riesgo de trombosis venosa y/o arterial recurrente?
7. ¿Cuál es la tasa de trombosis recurrente, durante los primeros 6 meses en que se suspende el anticoagulante oral?
8. ¿Cuál es el tiempo promedio que el paciente con SAAF primario debe recibir tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de tromboembolismo venoso y/o arterial?
9. ¿Cuál es la seguridad de la warfarina y como se debe vigilar su efecto terapéutico, riesgos y complicaciones?
10. ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo para prevenir la pérdida fetal recurrente en mujeres con SAAF primario?
11. ¿Cuáles son las acciones de vigilancia y seguimiento que debe realizar el médico de primer nivel ante el paciente con SAAF primario?
12. ¿Cuáles son las recomendaciones peri y postoperatorias en el paciente que emplea anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) constituye una enfermedad protrombótica, autoinmune y sistémica, que se caracteriza por la asociación de trombosis vascular venosa y/o arterial, aborto o pérdida fetal recurrente, alteraciones hematológicas (trombocitopenia o anemia hemolítica) y presencia de anticuerpos antifosfolípido circulantes (anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, anticoagulante lúpico o anti- β_2 glucoproteína 1). Este síndrome, afecta predominantemente a mujeres y se denomina primario, cuando no se asocia a ninguna enfermedad subyacente o secundario, cuando se asocia a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente a lupus eritematoso sistémico (30 a 40%). (Asherson R, 1989/Levine J, 2002/Cervera R, 1993).

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. (Wilson WA, 1999/Miyakis S 2006)

El curso clínico del paciente con SAAF primario, es crónico e impredecible, observándose afectación multiorgánica durante los primeros años de la enfermedad (Jara LJ, 2005/Medina G, 2005). En una cohorte de 1,000 pacientes europeos con SAAF se observó que la trombosis venosa profunda constituye la principal manifestación clínica (Cervera R, 2002/Cervera R, 200) mientras que en población latinoamericana, la prevalencia de las principales manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico, incluyen: livedo reticular (32%), trombosis venosa profunda de 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%). Es importante destacar que la enfermedad vascular cerebral es una manifestación menos prevalente en población latinoamericana en comparación a población europea. (García-Carrasco M, 2007)

Con base en los hallazgos de una revisión sistemática, se ha discutido y demostrado la asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípido y trombosis (Lim W, 2006). Existe evidencia de incremento en el riesgo de pérdidas fetal recurrente, principalmente a partir de la semana 10 de gestación y, parto prematuro debido a hipertensión asociada al embarazo y disfunción útero placentaria, en mujeres con presencia de anticuerpos antifosfolípido (Lockshin MD, 1985/Lima F 1996). No obstante, es prioritario interpretar la presencia y el título de estos anticuerpos de forma crítica e individualizada, en el paciente con trombosis y sin trombosis, ya que están presentes entre el 1 y 5 % de la población sana y su prevalencia incrementa con la edad (Petri M, 2000).

Con base en el impacto y desenlace clínico de la trombosis arterial o venosa, en el paciente adulto con SAAF, es prioritario realizar una evaluación médica integral y transdisciplinaria, que identifique el perfil de riesgo de cada individuo, así como instituir un tratamiento antitrombótico oportuno, mediante la implementación de intervenciones terapéuticas eficaces y seguras (Finazzi G 1996/ Derksen R 2004/ Lim W, 2006/ Giannakopoulos B, 2009).

En la elección del tipo, la duración y la intensidad del tratamiento antitrombótico en el paciente adulto con SAAF, es importante evaluar el área vascular involucrada, el perfil de riesgo de trombosis del paciente, la recurrencia y comorbilidad asociada (Espinosa G, 2008/Giannakopoulos B, 2009/ Tuthil J, 2009).

3.2 JUSTIFICACIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario, constituye una causa importante de trombofilia adquirida, que afecta predominantemente a población joven, económicamente activa y que disminuye la sobrevivencia y calidad de vida en este grupo de pacientes, como consecuencia de la trombosis vascular venosa o arterial recurrente en múltiples órganos y sistemas con incremento de la morbi-mortalidad de la mujer embarazada, debido principalmente a la pérdida fetal recurrente.

3.3 PROPÓSITO

En el presente documento, un grupo de profesionales de la salud, encargados de la atención integral de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido, proporcionan recomendaciones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia científica disponible, respecto a la trombopprofilaxis primaria y secundaria más eficaz y segura en este grupo de pacientes, con el objetivo de lograr un impacto positivo en la salud, coadyuvar a limitar episodios de trombosis recurrente, reducir la variabilidad de la práctica clínica respecto al manejo, control y seguimiento del uso de anticoagulantes, así como ser un instrumento de apoyo en la toma de decisiones que permitan otorgar una atención médica integral, homogénea, con calidad, equidad y eficiencia.

3.4. OBJETIVOS DE ESTA GUÍA

1. Definir la conducta terapéutica más apropiada ante el paciente sano con anticuerpos antifosfolípido elevados de forma persistente y sin historia de trombosis
2. Identificar las intervenciones terapéuticas antitrombóticas más eficaces y seguras ante el paciente adulto con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido primario posterior al primer episodio de trombosis venosa/arterial
3. Identificar las intervenciones terapéuticas antitrombóticas más eficaces y seguras ante el paciente adulto con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido primario con trombosis venosa y arterial recurrente
4. Identificar las intervenciones terapéuticas antitrombóticas más eficaces y seguras en el manejo de la embarazada con presencia de anticuerpos antifosfolípido sin historia obstétrica de pérdida fetal

5. Identificar las intervenciones terapéuticas antitrombóticas más eficaces y seguras en el manejo de la embarazada con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido primario e historia de pérdida fetal recurrente
6. Definir la duración óptima del tratamiento anticoagulante en el paciente con SAAF posterior a primer episodio de trombosis y en la trombosis venosa y arterial recurrente
7. Identificar los principales efectos adversos y secundarios de la warfarina, heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada
8. Establecer las acciones de vigilancia y seguimiento que debe establecer el médico de primer nivel de atención ante el paciente adulto con SAAF que recibe antiagregante plaquetario y anticoagulantes
9. Establecer el momento oportuno para suspender y modificar el anticoagulante oral en el paciente con SAAF previo a un procedimiento quirúrgico
10. Establecer los criterios de referencia y contra-referencia entre los diferentes niveles de atención

3.5. DEFINICIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) constituye una enfermedad protrombótica, autoinmune y sistémica, que se caracteriza por la asociación de trombosis vascular venosa y/o arterial, pérdida fetal recurrente, a menudo acompañado de trombocitopenia leve a moderada y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, anticoagulante lúpico o anti- β 2 glucoproteína 1)

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson et al, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



BUENA PRÁCTICA

4.1 TRATAMIENTO

4.1.1 GENERALIDADES Y OBJETIVO DEL TRATAMIENTO EN EL PACIENTE CON SAAF

4.1.1.1 PRINCIPALES SITIOS ANATÓMICOS DE TROMBOSIS VENOSA Y ARTERIAL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p data-bbox="350 1020 907 1188">En 1999, en Sapporo Japón, como resultado de un Consenso Internacional, se establecieron los Criterios de Clasificación Preliminar que definen el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido.</p>	<p data-bbox="1203 1056 1230 1081">IV</p> <p data-bbox="1143 1089 1289 1115">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1118 1123 1313 1148">Wilson W, 1999</p>
 <p data-bbox="350 1232 907 1400">En 2006, en Sidney Australia, se realizó una actualización a los Criterios de Clasificación, ante la evidencia de nuevos conocimientos clínicos, de laboratorio y experimentales (ver cuadro I).</p>	<p data-bbox="1203 1266 1230 1291">IV</p> <p data-bbox="1143 1299 1289 1325">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1118 1333 1313 1358">Miyakis S. 2006</p>
 <p data-bbox="350 1444 907 1581">El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido se define con base en la presencia de al menos, un criterio clínico y un criterio de laboratorio (ver cuadro I).</p>	<p data-bbox="1203 1467 1230 1493">D</p> <p data-bbox="1143 1501 1289 1526">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1118 1535 1313 1560">Miyakis S. 2006</p>
 <p data-bbox="350 1635 907 1869">Estos criterios de consenso internacional, se han diseñado para facilitar el desarrollo de estudios clínicos de tratamiento y causalidad en el síndrome de anticuerpos antifosfolípido. Es importante destacar que estos criterios de clasificación no pretenden ser criterios de diagnóstico en la práctica clínica.</p>	<p data-bbox="1203 1703 1230 1728">D</p> <p data-bbox="1143 1736 1289 1761">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1118 1770 1313 1795">Lim W, 2009</p>

E

El tratamiento óptimo de los pacientes con SAAF es controvertido y está en continua revisión. Hasta el momento, el número reducido de pacientes, dificulta la elaboración de estudios prospectivos adecuados que permitan obtener conclusiones definitivas.

IV
[E: Shekelle]
Cervera R, 2010

R

El tratamiento antitrombótico principal de estos pacientes debe incluir anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

D
[E: Shekelle]
Cervera R, 2010
Espinosa G, 2010

R

El tratamiento en primera instancia no debe ir dirigido a la eliminación o a la reducción de los niveles de los anticuerpos antifosfolípido, mediante recambio plasmático, gamaglobulina intravenosa e inmunodepresores (excepto SAAF catastrófico), ya que no existe una clara correlación entre los niveles de estos anticuerpos y los episodios trombóticos.

D
[E: Shekelle]
Cervera R, 2010

E

Las principales manifestaciones clínicas observadas en una cohorte europea de pacientes con SAAF incluye: trombosis venosa profunda de miembros pélvicos (38.9%), artralgia (38.7%), aborto temprano (35.4%), trombocitopenia (29%), livedo reticular (24.1%), migraña (20.1%), enfermedad vascular cerebral (19.8%) y embolismo pulmonar (14.1%).

IIb/III
[E: Shekelle]
Cervera R, 2002
Cervera R, 2009

E

Las principales manifestaciones clínicas observadas en una cohorte de pacientes latinoamericanos con SAAF al inicio de la enfermedad incluyen: livedo reticular (32%), trombosis venosa profunda de 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%).

III
[E: Shekelle]
García-Carrasco M, 2007

E

En población latinoamericana versus población europea con SAAF, son más prevalentes las siguientes manifestaciones clínicas: migraña, encefalopatía isquémica aguda, isquemia cerebral transitoria, microtrombosis pulmonar, necrosis cutánea superficial y pérdida fetal temprana.

III
[E: Shekelle]
García-Carrasco M, 2007

4.2 TROMBOPROFILAXIS PRIMARIA

4.2.1 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL ADULTO SANO Y LA EMBARAZADA, CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO POSITIVO DE FORMA PERSISTENTE Y SIN HISTORIA DE TROMBOSIS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en población sana, es de 1 al 5 %, confiriendo un riesgo absoluto de trombosis < al 1%, alcanzando hasta el 10% en mujeres con una historia de pérdida fetal previa y > 10% en aquellos sujetos que suspenden el anticoagulante posterior a un evento trombotico venoso.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] Lim W, 2006</p>
<p>E</p>	<p>Un estudio prospectivo de 20,000 sujetos adultos sanos, no documentó asociación entre la presencia de anticuerpos anticardiolipina y episodios de tromboembolismo venoso.</p>	<p>IIb [E: Shekelle] Runchey S, 2002</p>
<p>E</p>	<p>El estudio APLASA concluye que la aspirina no ofrece un beneficio versus placebo, en prevenir episodios de trombosis en pacientes sanos con títulos de anticardiolipina persistentemente altos.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] Erkan D, 2007</p>
<p>R</p>	<p>La primera consideración en los pacientes que presentan anticuerpos antifosfolípido persistentemente positivos y que no han desarrollado trombosis, será evitar o controlar factores de riesgo trombotico tales como: tabaquismo, sedentarismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad (ver cuadro II).</p>	<p>D [E: Shekelle] Alarcón-Segovia D, 2003</p>
<p>R</p>	<p>Ante la presencia de anticuerpos anticardiolipina persistentemente positivos, particularmente isotipo IgG en títulos medios o altos, se recomienda modificar factores de riesgo trombotico e iniciar aspirina.</p>	<p>A [E: Shekelle] Cervera R, 2010</p>
<p>R</p>	<p>En pacientes con anticuerpos antifosfolípido sin trombosis, se recomienda administrar aspirina en dosis de 75 a 150 mg/día.</p>	<p>C [E: Shekelle] Hereng T, 2008</p>
<p>E</p>	<p>El embarazo es un estado hipercoagulable que incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso.</p>	<p>IV [E: Shekelle] James A, 2005</p>

<div style="background-color: #90EE90; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto 20px auto;"> R </div>	<p>Ante el embarazo (estado de hipercoagulabilidad) y presencia de anticuerpos antifosfolípidos en mujeres asintomáticas, está indicado administrar aspirina en dosis 75 a 150 mg/día. No es necesario el uso de anticoagulantes, mientras no exista historia personal previa de tromboembolismo o pérdidas fetales.</p>	<p style="text-align: center;">1C Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008</p>
<div style="background-color: #90EE90; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto 20px auto;"> R </div>	<p>En mujeres embarazadas con trombofilia sin historia de tromboembolismo venoso (TEV), no se recomienda el uso rutinario de profilaxis farmacológica antitrombótica previo al parto. Sin embargo, es necesario realizar una evaluación individualizada de los factores de riesgo.</p>	<p style="text-align: center;">1C Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008</p>
<div style="background-color: #90EE90; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto 20px auto;"> R </div>	<p>En todas las mujeres embarazadas con trombofilia y sin TEV previo, se sugiere vigilancia clínica estrecha durante el embarazo y después del parto.</p>	<p style="text-align: center;">2C Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008</p>
<div style="background-color: #90EE90; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto 20px auto;"> R </div>	<p>Es fundamental realizar observación estrecha (evaluación de signos y síntomas de trombosis en la visitas prenatales) en mujeres con trombofilia sin historia de trombosis.</p>	<p style="text-align: center;">D [E: Shekelle] James A, 2005</p>

4.3 TROMBOPROFILAXIS SECUNDARIA

4.3.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

4.3.1.1 INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS MÁS EFICACES Y SEGURAS ANTE UN EPISODIO DE TROMBOSIS VENOSA Y ARTERIAL

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<div style="background-color: #6495ED; border: 1px solid #000; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto 20px auto;"> E </div>	<p>El tratamiento inicial del tromboembolismo venoso en pacientes con SAAF primario, consiste en administrar heparina de bajo peso molecular o no fraccionada durante 5 días en forma conjunta con warfarina.</p>	<p style="text-align: center;">1a [E: Shekelle] Lim W 2006</p>

E

La warfarina produce su efecto anticoagulante al inhibir la producción de factores de coagulación dependiente de vitamina K (II, VII, IX y X), así como de las proteínas anticoagulantes C y S. El efecto antitrombótico de la warfarina depende de la reducción del factor II (protrombina), el factor con la vida media más larga (60 a 72 horas). Debido a esto, la warfarina no es totalmente efectiva en los primeros días de administración.

E

La administración de warfarina a largo plazo es un método altamente efectivo para prevenir el tromboembolismo venoso recurrente.

R

En pacientes que inician la toma de warfarina, se recomienda administrar una dosis inicial entre 5 y 10 mg., durante los primeros dos días. El ajuste de las siguientes dosis, será con base en la respuesta del INR.

R

Se debe evitar dosis de carga de warfarina. La warfarina no es totalmente efectiva en los primeros días de tratamiento debido a una disminución en la reducción de varios factores de coagulación.

R

Se recomienda iniciar dosis bajas de warfarina ante cualquiera de los siguientes factores: edad > 75 años, múltiples condiciones de comorbilidad, desnutrición, insuficiencia hepática o alteración tiroidea. En pacientes que con peso > 80 kg, se puede iniciar dosis de 7.5 mg.

R

En el paciente que inicia la toma de warfarina, se recomienda comenzar el monitoreo del INR, posterior a las primeras dos o tres dosis del anticoagulante oral.

R

En caso de que el INR sea de 2.0 o mayor durante las primeras tres dosis, considerar reducir la dosis a la mitad e investigar causas que incrementen el efecto de warfarina (interacciones farmacológicas, desnutrición, infección, enfermedad sistémica).

R

Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition/April,2009

Ib

[E: Shekelle]
Ridker P, 2003

1B

Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

A/B

Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition/April,2009

A/B

Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition/April,2009

2C

Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

D

Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition/April,2009

R	Se recomienda solicitar control de INR dos o tres veces a la semana durante la primer y segunda semana, posteriormente la frecuencia se determinara en función de los resultados de INR.	D Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition/April,2009
E	El paciente que tienen un primer episodio de tromboembolismo venoso, tiene un riesgo alto de tromboembolismo venoso recurrente cuando suspenden el anticoagulante oral.	Ib [E: Shekelle] Kearon C, 1999
R	Se recomienda anticoagulación prolongada y mantener un INR entre 2.0 a 3.0 en el paciente con un primer episodio de trombosis venosa.	A [E: Shekelle] Ruiz-Iratorza G, 2007
R	Se recomienda anticoagulación prolongada y mantener un INR > 3 (rango 3.0 – 4.0) en el paciente con trombosis venosa o arterial recurrente.	A [E: Shekelle] Ruiz-Iratorza G, 2007
R	Posterior a un primer episodio de tromboembolismo venoso, los pacientes deben ser tratados con anticoagulantes durante un período mayor de tres meses.	A [E: Shekelle] Kearon C, 1999
R	El tratamiento anticoagulante indefinido se recomienda en pacientes con más de un episodio de trombosis venosa proximal idiopática o para aquellos con presencia continua de factores de riesgo protrombótico.	1A MOH Clinical Pharmacy Practice Guidelines anticoagulation Warfarin 2006
E	Los factores de riesgo para trombosis recurrente en SAAF incluyen: historia de múltiples eventos trombóticos, títulos de anticardiolipina > 40 UGPL y presencia de anomalías cardíacas.	IIb [E: Shekelle] Turiel M, 2005
E	En pacientes con SAAF, el riesgo de trombosis recurrente es alto y es más frecuente dentro de los primeros seis meses en que se suspende el anticoagulante.	III [E: Shekelle] Khamashta M, 1995
E	El tiempo promedio para la primera trombosis recurrente después de suspender la warfarina es de 2 meses (0.5 a 6 meses).	III E, Shekelle} Khamashta MA 1995

E

En un estudio retrospectivo, se observó que 12 de 19 (63%) de los pacientes con SAAF y trombosis venosa, presentaron tromboembolismo venoso recurrente cuando suspendían el anticoagulante.

III
[E: Shekelle]
Derksen R, 1993

E

La tasa de recurrencia (eventos por año), en pacientes con SAAF posterior al primer episodio de trombosis es de 0,29 en ausencia de tratamiento, de 0,015 para aquellos que mantienen un INR > 3 y de 0 para aquellos con INR >3 y que recibieron aspirina (p <0,001).

III
[E: Shekelle]
Khamashta M, 1995

E

La probabilidad de supervivencia libre de trombosis a 5 años, es de 90% para los pacientes que reciben warfarina + aspirina y mantienen un INR > 3, frente al 30% en pacientes sin tratamiento.

III
[E: Shekelle]
Khamashta M, 1995

R

La prevención de trombosis venosa recurrente en los pacientes con SAAF requiere de anticoagulación a largo plazo o indefinida y mantener un INR adecuado, con base en el perfil de riesgo individualizado.

D
[E: Shekelle]
Puente D, 2009
Farmer-Boatwright MK, 2009

E

Estudios observacionales con seguimiento de 5 a 6 años, señalan que la recurrencia de trombosis en pacientes con SAAF, posterior al primer episodio, es del 53% al 69%. La historia de trombosis previa y títulos altos de anticardiolipina IgG > 40 UGPL, son predictores de riesgo independientes para trombosis recurrente.

IV
[E: Shekelle]
Fonseca A, 2008

E

Un estudio prospectivo, con seguimiento a 4 años, señala que la presencia de títulos elevados de anticardiolipina, seis meses posteriores al episodio de tromboembolismo venoso, constituye un factor de riesgo independiente para trombosis recurrente y muerte.

IIb
[E: Shekelle]
Schulman S, 1998

E

Un estudio prospectivo en población europea con un seguimiento a 5 años (1000 sujetos) observó que la recurrencia de eventos trombóticos es de 16.5% siendo los sitios más comunes EVC, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

IIb
[E: Shekelle]
Cervera R; 2009

E	La combinación de aspirina y anticoagulante oral es una intervención efectiva versus la administración de aspirina en monoterapia para la prevención secundaria de enfermedad vascular isquémica cerebral en pacientes con SAAF primario.	Ib [E: Shekelle] Okuma H, 2010
R	En pacientes con trombosis recurrente no es recomendable el empleo de aspirina en dosis bajas ni como monoterapia.	A [E: Shekelle] Okuma H, 2010
E	La administración de warfarina versus placebo, disminuye el riesgo de trombosis venosa profunda recurrente hasta en un 80%.	Ia [E: Shekelle] Lim W, 2006
R	La administración de warfarina para mantener un INR de nivel moderado (2-3) es una opción apropiada en pacientes con SAAF y trombosis venosa recurrente.	Ib [E: Shekelle] Crowther M, 2003
R	Se recomienda mantener un INR de 2.5 en aquellos pacientes con SAAF que tienen trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.	A Guidelines on oral anticoagulation (Warfarina) 2005 update
E	No existe evidencia de que la administración de Warfarina para mantener un INR de alta intensidad (3-4) es superior a un INR moderado (2-3) para prevenir la trombosis venosa recurrente en pacientes con SAAF.	Ia [E: Shekelle] Finazzi G, 2005 Ia [E: Shekelle] Lim W, 2006
E	La anticoagulación a largo plazo (6 meses) reduce el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente.	Ia [E: Shekelle] Ost D, 2005
R	Se recomienda mantener anticoagulante al menos durante 6 meses o más, en pacientes con alto riesgo de trombosis.	A [E: Shekelle] Ost D, 2005
E	La anticoagulación prolongada es el tratamiento de elección en pacientes con trombosis y síndrome de anticuerpos antifosfolípido.	IIb [E: Shekelle] Ruiz-Iratorza G, 2002

Trombosis arterial

E	La enfermedad vascular cerebral (EVC) es la manifestación tromboembólica arterial más frecuente en el paciente con SAAF y el riesgo de EVC isquémico recurrente es alto.	Ia [E: Shekelle] Lim W, 2006 Ruiz-Iratorza G, 2007
---	--	---

E	En el paciente con SAAF, la enfermedad vascular cerebral tiende a ocurrir en edades tempranas.	IV [E: Shekelle] Fonseca A, 2008
E	En pacientes con SAAF y EVC la presencia de anticuerpos antifosfolípido en títulos bajos y en una ocasión, no predice un riesgo mayor de trombosis recurrente. La información disponible es débil y no concluyente.	Ia/Ib [E: Shekelle] Levine SR, 2004 Brey RL; 2004
E	Es importante considerar las limitaciones metodológicas de los ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos, respecto al uso de warfarina para conseguir un INR de 3 o mayor con el objetivo de evitar eventos trombóticos arteriales en pacientes con SAAF.	Ib [E: Shekelle] Finazzi G, 2005 Ruiz-Irastorza G, 2007
E	La trombosis recurrente es infrecuente en pacientes que reciben anticoagulación efectiva y tienen un INR entre 3-0 y 4.0.	Ia [E: Shekelle] Ruiz-Irastorza G, 2007
R	Con base en una revisión sistemática, se recomienda a los pacientes con SAAF y trombosis arterial, recibir warfarina y mantener un INR > 3 [3-0 - 4.0].	Ia [E: Shekelle] Ruiz-Irastorza G, 2007
R	La combinación de aspirina y anticoagulación oral puede ser más efectiva que la sola administración de aspirina para la prevención secundaria de enfermedad vascular cerebral en pacientes con SAAF.	Ib [E: Shekelle] Okuma H, 2010

4.3.1.1 INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS MÁS EFICACES Y SEGURAS EN EL TRATAMIENTO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO AGUDO (TEVA) Y PREVENCIÓN DE TROMBOEMBOLISMO RECURRENTE DURANTE EL EMBARAZO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	<p>Es importante considerar que las pruebas sobre la eficacia y la seguridad de la tromboprolifaxis con aspirina y heparina, en mujeres con antecedentes de al menos dos abortos espontáneos o una muerte fetal intrauterina tardía sin otras causas evidentes que no sean las trombofilias hereditarias, son demasiado limitadas para recomendar el uso de anticoagulantes en este contexto.</p> <p style="text-align: right;">Ia [E: Shekelle] Di Nisio M, 2005</p>

R

Es prioritario desarrollar ensayos aleatorios controlados con suficiente calidad metodológica, para investigar la eficacia de anticoagulantes en el tratamiento de la pérdida fetal recurrente en mujeres con el síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

Ia
[E: Shekelle]
Di Nisio M, 2005

E

Algunos estudios muestran que la combinación de heparina no fraccionada y aspirina puede reducir la pérdida de embarazos en un 54%.

Ia
[E: Shekelle]
Empson M, 2008

E

El uso de heparina de bajo peso molecular + dosis bajas de aspirina demostró una mayor proporción de nacidos vivos (72.5%) versus inmunoglobulina intravenosa (39.5%) (p=0.003) en el tratamiento de aborto recurrente en la mujer con SAAF.

Ib
[E: Shekelle]
Dendrinis S, 2009

E

Debido al elevado costo y escasa disponibilidad de inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la pérdida fetal recurrente, es necesario realizar estudios para evaluar su efectividad como estrategia de primera línea.

Ia
[E: Shekelle]
Hutton B, 2006
Lassere M, 2004

R

El tratamiento con heparina de bajo peso molecular mas aspirina debe considerarse como una opción de tratamiento estándar para la pérdida fetal recurrente asociada con la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Ia/Ib
[E: Shekelle]
Hutton B, 2006
Triolo G, 2003

R

En las mujeres con anticuerpos antifosfolípido y pérdida fetal recurrente (3 o más) sin historia de trombosis venosa o arterial, se recomienda la administración anteparto de dosis profilácticas o intermedias de heparina no fraccionada o dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular, en combinación con aspirina.

1B
Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

Las mujeres con SAAF y sin historia de trombosis deben recibir dosis profilácticas de heparina y dosis bajas de aspirina durante el embarazo y período postparto (6 a 8 semanas).

C
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Antiphospholipid syndrome, 2005

R

En mujeres con incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso posterior a la cesárea debido a la presencia de al menos otro factor de riesgo asociado al embarazo y cirugía, se recomienda el empleo de tromboprofilaxis farmacológica (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica) o profilaxis mecánica (medias elásticas o compresión neumática intermitente) mientras se encuentra hospitalizada.

2C

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En mujeres con múltiples factores de riesgo para tromboembolismo venoso que son sometidas a cesárea se recomienda combinar tromboprofilaxis farmacológica y mecánica.

2C

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En embarazadas con tromboembolismo venoso agudo se recomienda iniciar heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea en dosis-ajustada o heparina no fraccionada (HNF) (bolo intravenoso, seguido de una infusión continua para mantener el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) dentro de rango terapéutico por al menos 5 días.

1A

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Chest, 2008

R

En mujeres embarazadas con tromboembolismo venoso agudo, posterior al tratamiento inicial, se recomienda continuar HBPM o HNF por vía subcutánea durante todo el embarazo.

1B

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En mujeres embarazadas con tromboembolismo venoso agudo, se sugiere continuar el anticoagulante durante el posparto, al menos, 6 semanas (con una duración total mínima de la terapia de 6 meses).

2C

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

Para las mujeres embarazadas que reciben dosis ajustada de HBPM o HNF, se recomienda suspender la heparina, al menos 24 horas antes de la inducción electiva del trabajo de parto.

1C

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

Para las mujeres embarazadas con trombofilia que han tenido un episodio previo de TVA y no reciben anticoagulantes a largo plazo, recomendamos utilizar dosis intermedia o profiláctica de HBPM antes del parto o dosis intermedia de HNF o bien vigilancia clínica durante todo el embarazo; más anticoagulantes durante el post-parto anticoagulantes.

1C

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

Para las mujeres con positividad persistente de anticuerpos antifosfolípido, que han tenido un episodio previo de TVA y no reciben anticoagulantes a largo plazo, le sugerimos indicar profilaxis post-parto, HBPM en dosis profiláctica o intermedia antes del parto o dosis intermedio o profilácticos de HNF, y no limitarse con la vigilancia estrecha.

2C

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

Para las mujeres embarazadas que reciben anticoagulantes a largo plazo previo a un nuevo tromboembolismo venoso, se recomienda HBPM o HNF durante todo el embarazo y reanudar la administración de anticoagulación postparto a largo plazo.

1C

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En las mujeres con alto riesgo de preeclampsia, se recomienda administrar durante el embarazo aspirina en dosis bajas.

1B

Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

E

En leche materna, se ha detectado warfarina en niveles menores de 25 ng/ml, por lo que se puede emplear con seguridad en mujeres en periodo de lactancia.

IV

[E: Shekelle] James A, 2005

R

La administración de warfarina o heparina no fraccionada puede continuar en las mujeres en periodo de lactancia.

1A

Venous thromboembolism thrombophilia, antithrombotic Therapy and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

Las mujeres con SAAF deben evitar el uso de anticonceptivos orales que contienen estrógenos.

C

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Antiphospholipid syndrome, 2005

R

El dispositivo con levonorgestrel intrauterino, puede ser un método de anticoncepción de elección en mujeres que reciben anticoagulantes.

C
E, {Shekelle}
James A 2005

4.4 CRITERIOS DE REFERENCIA

4.4.1 TÉCNICO-MÉDICOS

4.4.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>Se enviará al servicio de Medicina Interna/Reumatología, al paciente con evidencia clínica de trombosis y TTP prolongado por más de 6 segundos en relación al testigo, en dos ocasiones y con intervalos entre sus tomas de 12 semanas.</p>	Buena practica
 <p>Se enviará al servicio de Gineco-obstetrica/Reumatología a mujeres con historia de perdidas fetales recurrentes, parto prematuro o abortos en el primer trimestre con TTP prolongado por más de 6 segundos en relación al testigo, en dos ocasiones y con intervalos entre sus tomas de 12 semanas.</p>	Buena practica
 <p>Se enviará al servicio de Medicina Interna/Reumatología al paciente sin historia de trombosis y con presencia de anticuerpos antifosfolipido positivos, en títulos moderado-altos y de forma persistente, para evaluación integral e identificar otros factores de riesgo de trombosis.</p>	Buena practica
 <p>Se enviará a Reumatología y Hematología al paciente con SAAF que a pesar de niveles de INR en rangos terapéuticos, presente trombosis venosa o arterial recurrente.</p>	Buena practica
 <p>Se enviará a Reumatología al paciente con diagnostico establecido de SAAF primario, que durante su seguimiento desarrolle manifestaciones clínicas de lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad autoinmune.</p>	Buena practica

	Se enviará a Gineco-obstetricia a la mujer con SAAF primario, que planea un embarazo, para establecer el momento oportuno de suspensión de warfarina y definir la tromboprofilaxis secundaria más efectiva y segura.	Buena practica
	Se enviará a Reumatología al paciente con efectos secundarios o adversos debido al uso de warfarina.	Buena practica
	Se enviará a Hematología al paciente con evidencia de resistencia a cumarínicos, aquellos con anemia hemolítica y trombocitopenia grave.	Buena practica
	Se enviara a valoración al servicio de Cardiología al paciente con SAAF primario y evidencia de aterosclerosis temprana identificada mediante el engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida, aquellos con placa carotídea, vavulopatía y obesidad.	Buena practica

4.5 CRITERIOS DE CONTRAREFERENCIA

4.5.1 TÉCNICO-MÉDICOS

4.5.1.1 CONTRAREFERENCIA AL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>En el paciente con SAAF primario, sin evidencia de trombosis al menos durante 1 año, con INR en rango terapéutico, con buen apego a tratamiento y en control de otros factores de riesgo tradicional de trombosis (hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad).</p>	Buena practica
<p>Es obligatorio mantener un control estricto y en rango terapéutico de INR, al menos una vez al mes. La frecuencia del control de INR, dependerá de la presencia o no de trombosis.</p>	Buena practica
<p>El médico familiar, enviará al paciente con diagnóstico definido de SAAF, al servicio de Reumatología de forma semestral para su evaluación médica integral.</p>	Buena practica

4.6 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

4.6.1 MORTALIDAD DEL PACIENTE CON SSAF E IDENTIFICACIÓN Y MANEJO DE PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS Y ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E Un estudio prospectivo, en el que se incluyeron 1,000 pacientes documentó que las principales causas de muerte en pacientes con SAAF son: Infección bacteriana (20.8%), infarto agudo del miocardio (18.9%), enfermedad vascular cerebral (13.2%), hemorragia (11.3%), neoplasia (11.3%), SAAF catastrófico y embolismo pulmonar (9.4%).</p>	<p>IIb [E: Shekelle] Cervera R; 2009</p>
<p>E Las complicaciones trombóticas constituyen la principal causa de muerte y morbilidad grave en pacientes con SAAF.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] Ruiz-Irastorza G, 2007</p>
<p>E Existe evidencia de que la mortalidad debido a trombosis recurrente en pacientes con anticuerpos antifosfolípido es mayor que la mortalidad debido a hemorragia.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] Ruiz-Irastorza G, 2007</p>
<p>E La hemorragia es la principal complicación de los anticoagulantes.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] Lim W, 2006</p>
<p>E Los principales factores determinantes de hemorragia por warfarina son: intensidad del efecto anticoagulante, características propias del paciente (edad, comorbilidad) y duración del tratamiento (ver cuadro V).</p>	<p>Ia [E: Shekelle] Lim W, 2006</p>
<p>E El uso de warfarina para mantener un INR de 3 a 4 (anticoagulación de alta intensidad) se asocia con un incremento en la frecuencia de hemorragias menores.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] Finazzi G, 2005</p>
<p>E Un INR de 2.5 [rango 2 a 3] (anticoagulación de intensidad moderada) se ha asociado con un menor riesgo de hemorragias versus INR > 3.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] Lim W, 2006</p>
<p>E El riesgo de hemorragia intracraneal y fatal en pacientes con SAAF y trombosis previa, en tratamiento con anticoagulante oral para mantener un INR de 3.5 es similar al de otros grupos de pacientes tratados con INR menores.</p>	<p>IIb [E: Shekelle] Ruiz-Irastorza G, 2002</p>

E

En un estudio de cohorte retrospectivo, se observó que la tasa de hemorragia grave en 66 pacientes con SAAF, fue de 6 casos por 100 pacientes-año (IC 95%, 1.6 - 15).

I**b**
[E: Shekelle]
Ruiz-Irastorza G, 2002

R

En el momento de decidir la indicación e intensidad de la anticoagulación, no sólo se debe considerar el riesgo de sangrado, sino también el riesgo de trombosis recurrente, la edad del paciente y tener un control de factores de riesgo de trombosis adicional (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad).

B
[E: Shekelle]
Ruiz-Irastorza G, 2002

E

Los fármacos que interfieren con warfarina incluyen: antibióticos, amiodarona, estatinas, anticonvulsivantes, entre otros (ver cuadro III y IV).

IV
[E: Shekelle]
Baker R, 2004

R

Todos los pacientes en tromboprofilaxis con warfarina deberán tener control del INR y tener conocimiento de los factores que interfieren con la warfarina (alimentos, hierbas, otros fármacos).

A
MOH Clinical Pharmacy Practice Guideline
anticoagulation Warfarina, 2006

R

En los pacientes que reciben una dosis estable de anticoagulante oral, se recomienda realizar monitoreo del INR en intervalos no mayores de 4 semanas.

2C
Pharmacology and Management of the
Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines,
2008

R

En pacientes con un INR por arriba del rango terapéutico pero < de 5 y sin hemorragia significativa, se recomienda disminuir la dosis o bien omitir dosis, siendo necesario un monitoreo frecuente del INR. Se puede reanudar el anticoagulante, una vez que el INR se encuentra en un nivel terapéutico (ver cuadro VI).

1C
Pharmacology and Management of the
Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines,
2008

R

En pacientes con INR > 5 pero < 9 y sin hemorragia significativa, es necesario omitir las siguientes dos dosis, realizar un monitoreo frecuente del INR y reanudar el tratamiento con una dosis ajustada cuando el INR se encuentra en un nivel terapéutico.

1C
Pharmacology and Management of the
Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines,
2008

R

La administración de vitamina K por inyección subcutánea o intramuscular no se recomienda debido a la absorción imprevisible, que puede conducir a la corrección de errática del INR y la resistencia a la warfarina.

R

En el caso previo, se recomienda de forma alterna, omitir una dosis y administrar vitamina K (1 a 2.5 mg) vía oral, particularmente si el paciente tiene un riesgo elevado de hemorragia.

R

En caso de que se requiera revertir el efecto de la warfarina de forma rápida, ante la necesidad de una cirugía urgente, se recomienda administrar vitamina K en dos de 5 mg vía oral, esperando tener una reducción del INR dentro de las primeras 24 horas. Si el INR persiste elevado, se puede administrar una dosis adicional de vitamina K (1 a 2 mg) vía oral.

R

En pacientes con INR > 9.0 sin hemorragia, se recomienda suspender warfarina y administrar altas dosis de vitamina K (2.5 a 5 mg) vía oral, esperando tener una reducción del INR en 24 a 48 horas.

R

En pacientes con hemorragia grave e INR elevado, independientemente de la magnitud de la elevación, se recomienda suspender la warfarina y administrar vitamina K (10 mg) mediante infusión intravenosa (IV) lenta asociada con plasma fresco congelado, concentrado de protrombina o factor VIIa recombinante, dependiendo de la urgencia de la situación. Se puede repetir la administración de vitamina K cada 12 horas en caso de persistir la elevación de INR.

R

En pacientes con hemorragia potencialmente mortal (ejemplo hemorragia intracraneal) e INR elevado, independientemente de la magnitud de la elevación, se debe suspender la warfarina y administrar plasma fresco congelado, concentrado de protrombina o factor VIIa recombinante, además de vitamina K, 10 mg., mediante infusión IV lenta y repetir en caso necesario, dependiendo del nivel de INR.

R

Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition/April,2009

2A

Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines,
2008

2C

Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines,
2008

1B

Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines,
2008

1C

Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines,
2008

1C

Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines,
2008

R

En pacientes con INR, ligera o moderadamente elevado sin hemorragia grave, en caso de administrar vitamina K, se recomienda preferir la vía de administración oral en lugar de la subcutánea.

1A
Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En pacientes que reciben warfarina a largo plazo y tienen un INR variable, no atribuible a causas conocidas de inestabilidad, se sugiere un estudio de la respuesta de dosis bajas de vitamina K (100 a 200 µg) con estrecha vigilancia del INR y de la dosis ajustada de warfarina.

2B
Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En pacientes con SAAF, sin factor de riesgo adicional y con buena respuesta a tratamiento, se recomienda un INR de 2.5 (rango 2 a 3).

1A
Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En pacientes con episodios tromboembólicos recurrentes y con factores de riesgo adicional para trombosis, se recomienda mantener un INR de 3.0 (rango 2.5 a 3.5).

2C
Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

Se recomienda que los profesionales de la salud que administran la anticoagulación, trabajen de forma coordinada, incorporando la educación y buena comunicación con el paciente, control de INR y un seguimiento estrecho.

1B
Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists
American Collage of Chest Physicians (ACCP)
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

Ante eventos hemorrágicos mayores (sistema nervioso central, gastrointestinal, genitourinario) deberá referirse de forma inmediata al especialista para recibir tratamiento específico.

A
MOH Clinical Pharmacy Practice Guideline anticoagulation Warfarina, 2006

E

La administración de warfarina entre la semana 6 y 12 del embarazo, provoca una embriopatía característica que incluye: hipoplasia nasal, puente nasal deprimido, bajo peso, defectos visuales, acortamiento de extremidades, retardo del desarrollo, convulsiones, sordera, escoliosis, defeco cardiovascular y muerte.

IV
[E: Shekelle]
Pijuan D, 2006

R	El uso de warfarina está contraindicado durante el embarazo, (atraviesa la placenta y ocasiona teratogenicidad y hemorragia en el feto).	D [E: Shekelle] Erkan D, 2004 Pijuan D, 2006
R	En las mujeres que reciben anticoagulante como tratamiento de tromboembolismo venoso y se embarazan, se recomienda sustituir el uso de warfarina por heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular.	1A Venous thromboembolism thrombophilia, antithrombotic Therapy and Pregnancy American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008
R	En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min), candidatos a anticoagulación parenteral, se recomienda emplear heparina no fraccionada en lugar de heparina de bajo peso molecular.	2C Parenteral Anticoagulants American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008
R	En caso de emplear heparina de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal grave que requieren anticoagulación terapéutica, se recomienda usar 50% de las dosis calculada.	2C Parenteral Anticoagulants American Collage of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008
✓/R	Se sugiere recomendar al paciente que emplea anticoagulantes orales, traer consigo, una leyenda o nota que mencione el nombre del medicamento y la dosis diaria.	Buena practica
✓/R	Cuando se instituye tratamiento para tromboembolismo venoso, es importante considerar factores de riesgo, comorbilidad, edad, apego del paciente al tratamiento, consumo de otros fármacos, masa corporal, consumo de alcohol, estado nutricional, cambios de la dieta e historia de hemorragia (ver cuadro VII).	Buena practica
✓/R	Se recomienda el empleo de una hoja de tratamiento y control de la actividad del anticoagulante, en la cual se debe especificar: fecha de inicio del tratamiento, nombre del anticoagulante, dosis por día, INR, así como fecha y hora del siguiente control.	Buena practica

4.6.2 MANEJO PERI Y POSTOPERATORIO DEL PACIENTE CANDIDATO A UN PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO QUE EMPLEA ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS Y ANTICOAGULANTES

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>La administración de anticoagulantes orales se puede continuar sin aumentar el riesgo de hemorragia grave para las extracciones dentales simples y múltiples, las inyecciones de articulaciones y tejidos blandos, durante artrocentesis, en cirugía de cataratas y endoscopia alta, sin biopsia. Es necesario que el INR se encuentre en rangos terapéuticos en el momento del procedimiento.</p>	<p>Ia [E: Shekelle] Dunn AS, 2003</p>
<p>R</p> <p>En los pacientes que se someten a un procedimiento dental menor y están recibiendo antagonistas de vitamina K, recomendamos continuar el fármaco durante el procedimiento y coadministrar un agente hemostático oral.</p>	<p>1B The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008</p>
<p>R</p> <p>En los pacientes que se someten a un procedimiento dental menor y están recibiendo aspirina, recomendamos continuar el fármaco durante el procedimiento.</p>	<p>1C The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008</p>
<p>R</p> <p>La decisión de interrumpir la anticoagulación oral, ante procedimientos quirúrgicos, debe ser individualizado, basado en un análisis del riesgo de hemorragia versus trombosis y con base en la preferencia del paciente.</p>	<p>A [E: Shekelle] Dunn AS, 2003</p>
<p>R</p> <p>En los pacientes que requieren la interrupción temporal de un antagonista de vitamina K antes de la cirugía y requieren normalización del INR previo al procedimiento, se recomienda suspender el antagonista de vitamina K cinco días previos a la cirugía.</p>	<p>1B The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008</p>
<p>R</p> <p>En los pacientes que suspendieron el antagonista de vitamina K debido a una cirugía o procedimiento, se recomienda reanudar el anticoagulante a las 12 o 24 horas posterior a la cirugía y siempre que exista una hemostasia adecuada.</p>	<p>1C The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008</p>

R

En los pacientes que suspendieron el antagonista de vitamina K debido a una cirugía o procedimiento y el INR es todavía elevado (> 1,5) 1 a 2 días antes de la cirugía, se sugiere administrar dosis bajas de vitamina K, vía oral (1 a 2 mg.).

2C

The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En los pacientes que reciben anticoagulación con dosis terapéuticas con heparina de bajo peso molecular subcutánea como terapia puente, se recomienda administrar la última dosis de heparina 24 horas previo a la cirugía o procedimiento.

1C

The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

Se recomienda que la última dosis preoperatoria de heparina de bajo peso molecular sea el equivalente a 50% de la dosis total.

1C

The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En los pacientes que reciben anticoagulación con dosis terapéuticas de heparina no fraccionada intravenosa, se recomienda suspender la heparina aproximadamente 4 horas antes de la cirugía.

1C

The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico menor u otro invasivo y reciben anticoagulación (terapia puente) con dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular, se recomienda reiniciar la heparina 24 foras después del procedimiento siempre y cuando exista hemostasia adecuada.

1C

The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En los pacientes sometidos a una cirugía mayor o tienen alto riesgo de hemorragia y en quienes se planea administrar en el postoperatorio dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada, se recomienda retrasar el inicio de la anticoagulación con heparina, 48 a 72 horas después de la cirugía o administrar dosis bajas siempre y cuando la hemostasia es adecuada.

1C

The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En caso de cirugía menor, reiniciar heparina de bajo peso molecular en dosis total, 24 horas después de la cirugía, en el caso de cirugía mayor y en pacientes con alto riesgo de hemorragia, considerar usar dosis profilácticas en los dos primeros días de postoperatorio.

D

[E:Shekelle]
Jaffer AK, 2009

R

Se recomienda discontinuar el uso de heparina de bajo peso molecular cuando el INR esta entre 2.0 y 3.0 durante dos días consecutivos.

D
[E:Shekelle]
Jaffer AK, 2009

R

En los pacientes que se someterán aun procedimiento quirúrgico y toman aspirina o clopidogrel, se recomienda suspender estos fármacos 7 a 10 días antes de la cirugía o procedimiento.

2C
The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En los pacientes que requirieron suspender temporalmente la aspirina o el clopidogrel debido a una cirugía, se recomienda reiniciar el fármaco 24 horas después de la cirugía siempre que exista hemostasia adecuada.

2C
The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008

R

En caso necesario, la warfarina puede ser suspendida cinco días previos a una cirugía electiva. Cuando el INR es menor de 1.5, el procedimiento puede realizarse con seguridad.

D
[E: Shekelle]
Baker R, 2004

R

Se recomienda suspender la warfarina cinco días antes, en el paciente que requiere un procedimiento quirúrgico y tiene un INR entre 2.0 y 3.0, la suspensión será de seis días antes en el paciente con INR entre 3.0 a 4.5.

D
[E: Shekelle]
Jaffer AK, 2009

R

En el caso de que la anticoagulación oral se suspenda por completo deberá considerarse dar tromboprofilaxis con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (terapia puente).

A
Guidelines on oral anticoagulation (Warfarina) 2005

R

Como terapia puente se recomienda iniciar heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 1 mg/kg subcutáneo cada 12 horas) 36 horas después de la última dosis de warfarina. Administrar la última dosis de heparina de bajo peso molecular 24 horas antes de la cirugía.

D
[E: Shekelle]
Jaffer AK, 2009

4.7 DÍAS DE INCAPACIDAD EN DONDE PROCEDA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

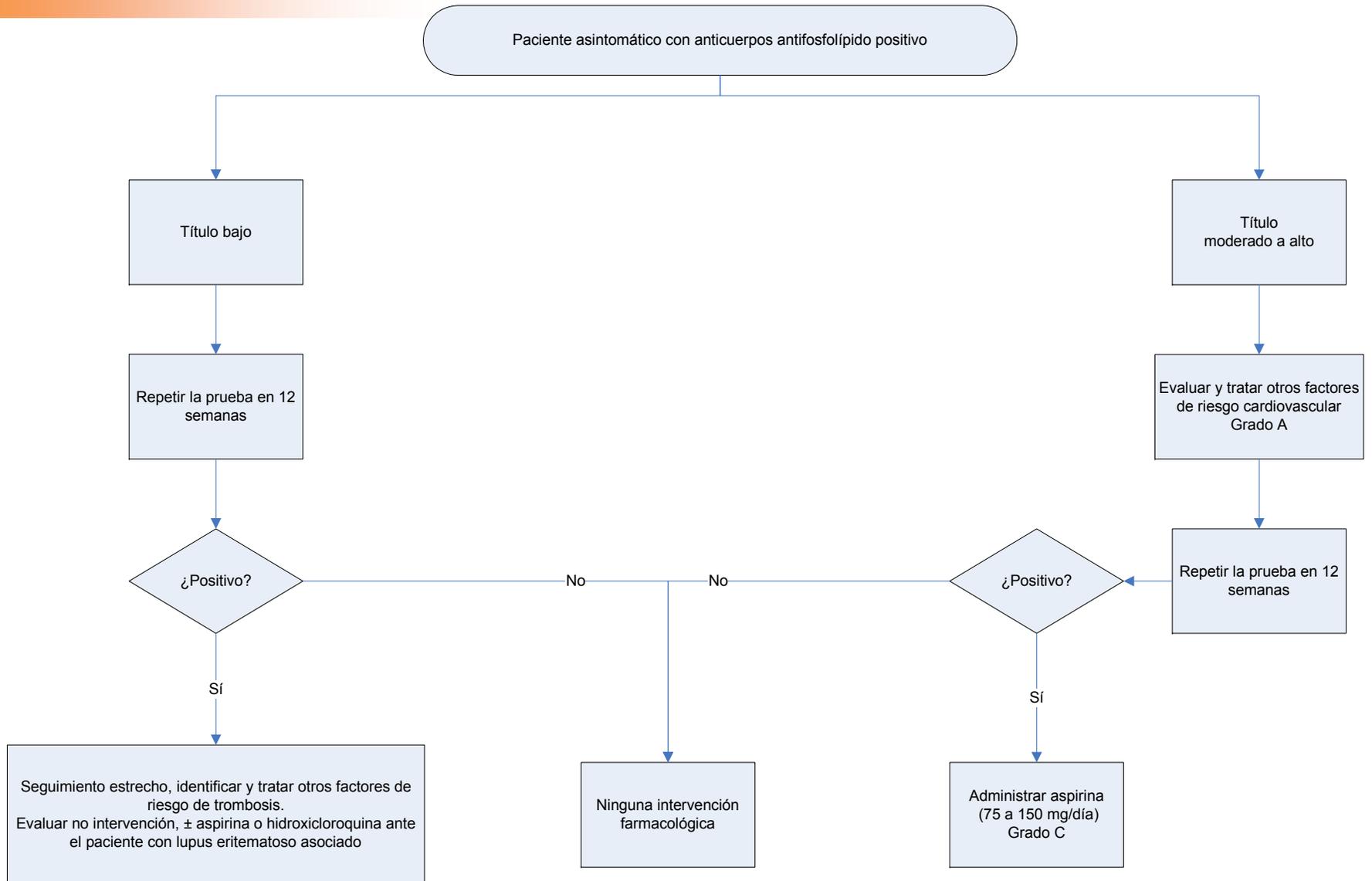
✓/R

El tiempo de incapacidad dependerá del sitio anatómico, la magnitud y de las secuelas que el evento trombotico pudiera haber provocado.

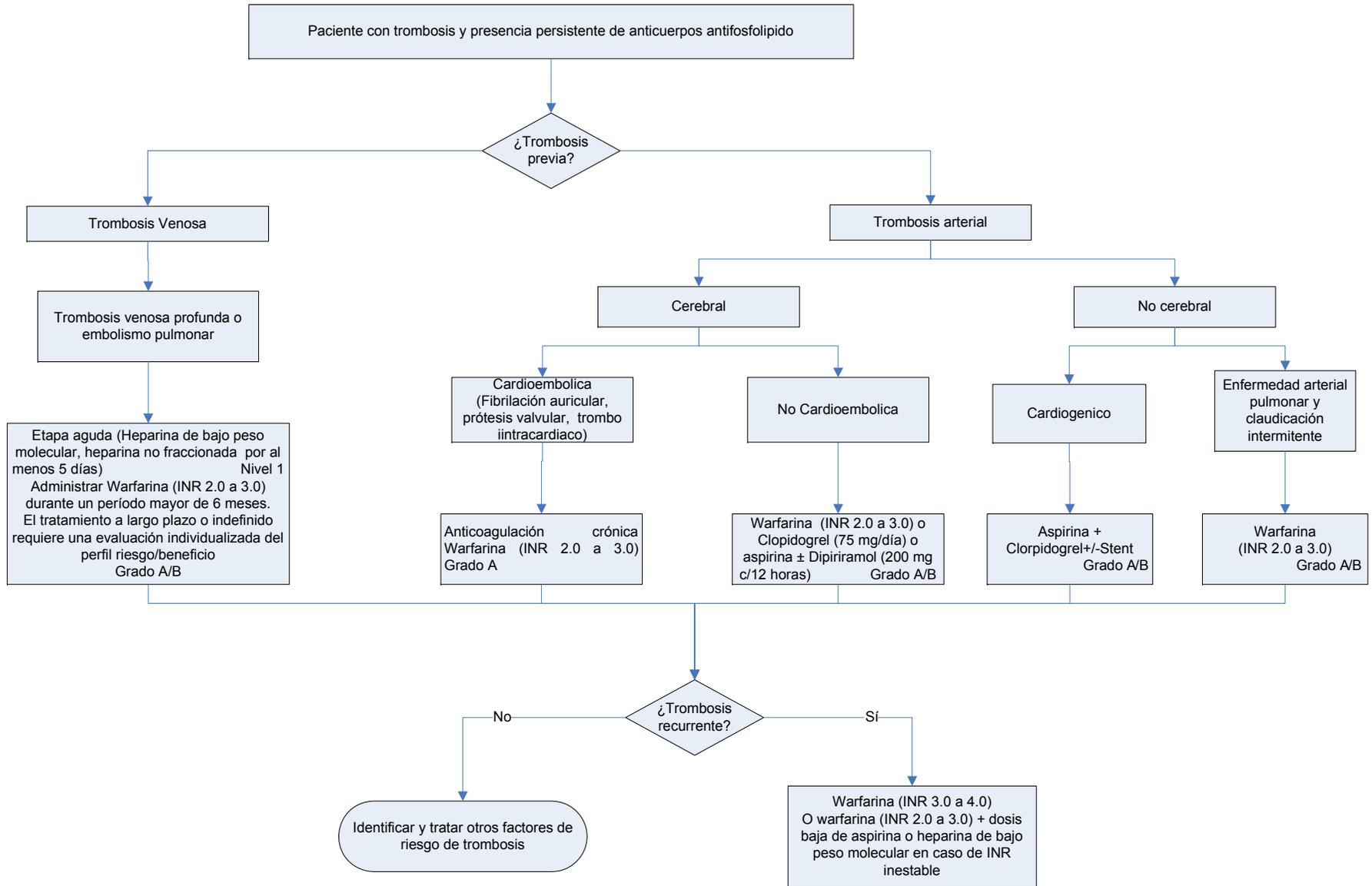
Buena practica

ALGORITMOS

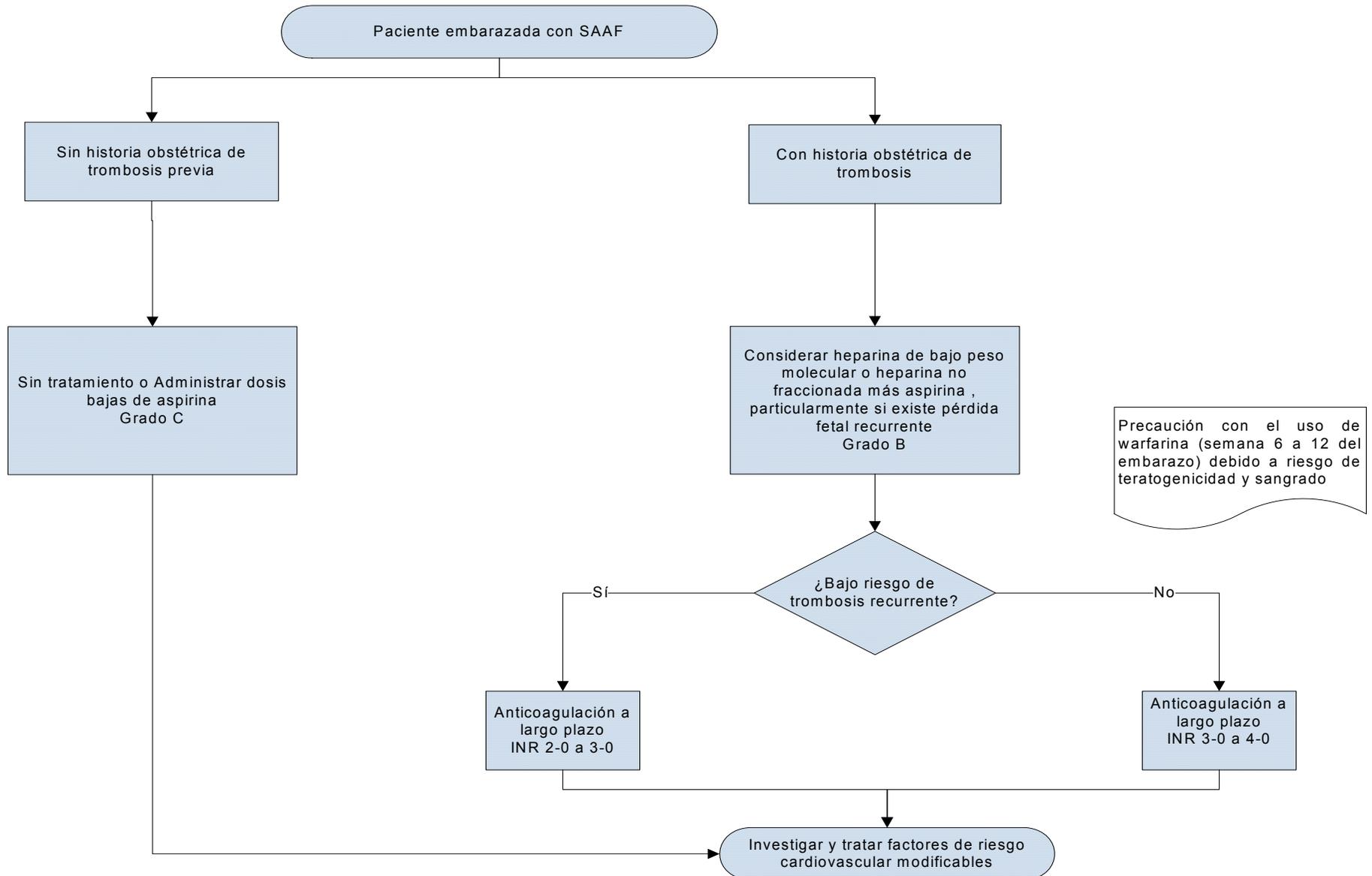
Algoritmo 1. Manejo del paciente asintomático con presencia de anticuerpos antifosfolípido



Algoritmo 2. Manejo de las complicaciones trombóticas en el paciente con SAAF



Algoritmo 3. Manejo de las complicaciones trombóticas y obstétricas en SAAF



5. DEFINICIONES OPERATIVAS

Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario: no existe asociación con otras enfermedades autoinmunes. Aparece como síndrome aislado sin enfermedad concomitante

Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido secundario: existe asociación con otras enfermedades autoinmunes, por ejemplo: lupus eritematoso sistémico

Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Catastrófico: trombosis en al menos tres órganos en un período de días o semanas con evidencia histopatológica de múltiples oclusiones en grandes y pequeños vasos

Anticuerpos antifosfolípidos: grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos en contra de las proteínas de membrana unidas a fosfolípidos.

Anticardiolipinas: anticuerpos dirigidos contra las cardiolipinas de membrana de origen bovino. La definición de títulos altos y persistentes para los isotipos IgG e IgM a través de técnica de ELISA es ≥ 40 U GPL y MPL, en 2 determinaciones con intervalo de 12 semanas después del primer estudio positivo a dicho título, el aumento en intervalo de 6 a 12 semanas reduce la posibilidad de que dicha determinación sea por infección, neoplasia, transitorios o "inocuos".

Anticoagulante lúpico: El anticoagulante lúpico es una prueba funcional de laboratorio que detecta 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 antifosfolípidos primario. Consiste en un aumento del tiempo de tromboplastina parcial y se asocia con trombosis arterial y venosa, pérdida fetal y trombocitopenia.

Tromboprolifaxis Primaria: intervención de prevención en aquellos sujetos con anticuerpos antifosfolípidos a títulos elevados que no han desarrollado trombosis, el objetivo debe ser evitar o controlar otros factores de riesgo trombótico adicional, tales como el hábito de fumar, el sedentarismo, ingesta de anticonceptivos orales, la hipertensión arterial, la diabetes, síndrome nefrótico etc.

Tromboprolifaxis secundaria: intervención terapéutica en pacientes con trombosis previa que tienen riesgo elevado de presentar nuevos fenómenos trombóticos. Se sugiere de mayor utilidad la combinación de anticoagulación con antiagregantes, siendo recomendable mantener un INR de 2-3 con el objetivo de limitar recurrencias trombóticas.

Aspirina: antiagregante plaquetario que inhibe de forma irreversible la actividad de la ciclooxigenasa por acetilación del grupo hidroxilo-serina de dicha enzima. De esta forma se interrumpe la transformación del ácido araquidónico en sus derivados ciclooxigenados así como los mecanismos fisiopatológicos en los que éstos están implicados, reduciéndose la producción de tromboxano A₂ (TxA₂). Una dosis única de 325 mgr logra una tasa de inactivación enzimática cercana al 90%. La recuperación de la actividad enzimática de las plaquetas se produce posteriormente a un ritmo lineal y comienza a ser detectable a las 96 horas.

INR (International normalized ratio): Es una relación internacional normalizada que mide la efectividad terapéutica de los anticoagulantes orales (warfarina) y el riesgo de sangrado

Anticoagulantes parenterales indirectos: aquellos en los cuales la actividad es mediada por cofactores del plasma, entre ellos se incluyen: heparina, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux y danaparoid. Estos fármacos tienen pequeña o no tienen actividad intrínseca anticoagulante y ejercen su actividad anticoagulante por actividad de antitrombina y varios inhibidores endógenos de los factores de la coagulación.

Anticoagulantes parenterales directos: tienen como blanco la trombina y no requieren de cofactores de plasma para expresar su actividad., entre ellos se incluyen: hirudinas recombinantes, bivalirudin y argatroban.

6. ANEXOS

6.1 PROTOCOLOS DE BÚSQUEDA

Tratamiento antitrombótico del paciente adulto con Síndrome de Anticuerpos antifosfolípido Primario

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.
Publicados durante los últimos 20 años.
Documentos enfocados a tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema: Tratamiento de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 20 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Antiphospholipid syndrome. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): classification, drug therapy, prevention and control y se limitó a la población mayor de 19 años. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 286 resultados, de los cuales se seleccionaron guías, metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales analíticos y algunas revisiones narrativas y consensos por considerarlos pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

```
("Antiphospholipid Syndrome/classification"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/complications"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/prevention and control"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/therapy"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms] AND ("1990"[PDAT] : "2010"[PDAT]))
```

Algoritmo de búsqueda

1. Antiphospholipid syndrome [MeSH]
2. Classification [Subheading]
3. Complications [Subheading]
4. Prevention and Control [Subheading]
5. Drug Therapy [Subheading]
6. Therapy [Subheading]
7. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8. #1 AND #7
9. 1990[PDAT]: 2010[PDAT]
10. #8 AND #9
11. Humans [MeSH]
12. #10 AND #11
13. English [lang]
14. Spanish [lang]
15. #13 OR # 14
16. #12 AND # 15
17. Guideline [ptyp]
18. Meta-Analysis[ptyp]
19. Clinical Trial[ptyp]
20. Randomized Controlled Trial[ptyp]
21. Comparative Study[ptyp]
22. Consensus Development Conference [ptyp]
23. Review [ptyp]
24. #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 Or #23
25. #16 AND #24
26. Aged 19 and over [MeSH]
27. #24 AND #26
28. - # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #9 AND #11 AND (#13 OR #14) AND (#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23) AND #26

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 9 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en estos sitios se obtuvieron 59 documentos, de los cuales se utilizaron 12 documentos para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	17	6
2	TripDatabase	38	3
3	NICE	0	0
4	Singapore MOH Guidelines	1	1
5	AHRQ	4	1
6	ICSI	1	1
7	National Library of Guidelines	0	0
8	New Zealand Guidelines Group	0	0
9	SIGN	0	0
Totales		59	12

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de tratamiento antitrombotico en el paciente adulto con síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario. Se obtuvieron 5 revisiones sistemáticas, 3 de los cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía

6.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para gradar la evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

Escala de evidencia y recomendación utilizada en la guía clínica Tratamiento de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario en el Adulto (Shekelle).

Categorías de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta análisis de estudios clínicos aleatorizados	A. Directamente basada en evidencia categoría I.
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorizado	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización	B. Directamente basada en evidencia categoría II ó recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categorías I ó II.
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basada en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas, de evidencias categoría II ó III

Fuente: Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. BMJ 1999;318:593-596

Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition/April 2009

Sistema de Clasificación de la evidencia

Estudios o fuente primaria	
Clase A	Ensayo clínico controlado aleatorizado
Clase B	Estudio de cohorte
Clase C	Estudios no aleatorizado con controles históricos o concurrentes Estudio caso-control Estudios de sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica Estudio descriptivo de base poblacional
Clase D	Estudio transversal Serie de casos Reporte de caso
Estudios que sintetizan información procedente de los estudios primarios	
Clase M	Metanálisis Revisión sistemática Análisis de decisión Análisis costo-efectividad
Clase R	Consenso Revisión narrativa
Clase X	Opinión médica

Fuente: Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition/April 2009

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), 2008
Sistema de Clasificación

Grado de Recomendación	Beneficios versus riesgos	Calidad metodológica que soporta la evidencia	Implicaciones
Grado 1A Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad	Los efectos deseables claramente superan los indeseables	Evidencia consistente de ensayos clínico controlados aleatorizados (ECC) sin importantes limitaciones o excepcionalmente evidencia fuerte de estudios observacionales	La recomendación puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en varias circunstancias, investigación adicional es poco probable que modifique nuestra confianza en el efecto estimado
Grado 1B Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad	Los efectos deseables claramente superan los indeseables	Evidencia de ECC con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, datos imprecisos) o evidencia muy fuerte de estudios observacionales	La recomendación puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en varias circunstancias, investigación de alta calidad puede tener un impacto importante en la confianza del efecto estimado e incluso puede modificarlo
Grado 1C Recomendación fuerte, evidencia de baja o muy baja calidad	Los efectos deseables claramente superan los indeseables	Evidencia de al menos un desenlace crítico procedente de estudios observacionales, series de casos o de ECC con importantes limitaciones metodológicas	La recomendación puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en varias circunstancias, investigación de alta calidad es probable que tenga un impacto importante en la confianza del efecto estimado e incluso puede modificarlo
Grado 2A Recomendación débil, evidencia de alta calidad	Los efectos deseables se encuentran en estrecho equilibrio con los efectos indeseables	Evidencia consistente de ensayos clínico controlados aleatorizados (ECC) sin importantes limitaciones o excepcionalmente evidencia fuerte de estudios observacionales	La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias, o preferencias del paciente o sociedad, investigación adicional es muy poco probable que modifique la confianza en el efecto estimado
Grado 2B Recomendación débil, evidencia de moderada calidad	Los efectos deseables se encuentran en estrecho equilibrio con los efectos indeseables	Evidencia de ECC con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, datos imprecisos) o evidencia muy fuerte de estudios observacionales	La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias, o preferencias del paciente o sociedad, investigación adicional de alta calidad puede tener un impacto importante en el efecto estimado e incluso puede modificarlo
Grado 2C Recomendación débil, evidencia de baja o muy baja calidad	Los efectos deseables se encuentran en estrecho equilibrio con los efectos indeseables	Evidencia de al menos un desenlace crítico procedente de estudios observacionales, series de casos o de ECC con importantes limitaciones metodológicas	Otras alternativas pueden ser igualmente razonables, investigación adicional de elevada calidad puede tener un impacto importante en la confiabilidad de la estimación del efecto e incluso puede modificarlo

Fuente: Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:1235-1315

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Antiphospholipid syndrome, 2005

Grados de evidencia

I	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico controlado aleatorizado adecuadamente realizado
II-1	Evidencia obtenida de ensayos controlados bien diseñados sin aleatorización
II-2	Evidencia obtenida de estudios analíticos cohorte y casos y controles bien diseñados, preferiblemente de más de un centro
II-3	Evidencia obtenida de estudios transversales con o sin intervención. Resultados de estudios experimentales no controlados
III	Opinion de autoridades, experiencia clínica, estudios descriptivos o reporte de comité de expertos

Grados de recomendación

A	Recomendación basada en evidencia científica consistente y buena
B	Recomendaciones basadas en evidencia científica inconsistente o limitada
C	Recomendaciones basadas primariamente en consenso u opinión de expertos

Fuente: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Antiphospholipid syndrome. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2005 Nov. 9 p. (ACOG practice bulletin; no. 68)

Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition –2005 update

Nivel de evidencia

Ia	Evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados
Ib	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico controlado aleatorizado
IIa	Evidencia de al menos un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización
IIb	Evidencia de al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental bien diseñado
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, tales como estudios comparativos, estudios de correlación o serie de casos
IV	Evidencia obtenida de reporte de comité de expertos, opinion o experiencia clínica de autoridades respetadas

Grado de recomendación

A	Requiere al menos un ensayo clínico controlado aleatorizados en el cuerpo de la literatura, consistente y de buena calidad frente que soporte la recomendación específica (Evidencia niveles Ia, Ib)
B	Requiere de estudios clínicos bien realizados pero sin ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre el tema de la recomendación (Evidencia niveles IIa, IIb, III)
C	Requiere evidencia obtenida de informes de comité de expertos u opiniones y / o experiencias clínicas de autoridades respetadas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables de buena calidad (Evidencia nivel IV)

Fuente: Baglin TP, Keeling DM, Watson HG, et al. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition—2005 update. Br J Haematol 2006;132:277-285 (guía)

MOH Clinical Pharmacy Practice Guidelines Anticoagulation-Warfarin, 2006

Nivel de evidencia y grados de recomendación

Grado de recomendación	Claridad del Riesgo/beneficio	Fortaleza metodológica que soporta la evidencia	Implicaciones
1A	Claro	Ensayos clínicos controlados aleatorizados sin limitaciones	Recomendación fuerte que se puede aplicar a la mayor parte de los pacientes en varias circunstancias sin reserva
1B	Claro	Ensayos clínicos controlados aleatorizados con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos)	Recomendación fuerte que probablemente se puede aplicar a la mayor parte de los pacientes
1C+	Claro	No ensayos clínicos controlados aleatorizados pero los resultados de un ECC pueden ser extrapolados inequívocamente o resultados de peso de estudios observacionales	Recomendación fuerte que se puede aplicar a la mayor parte de los pacientes en varias circunstancias
1C	Claro	Estudios observacionales	Recomendación de fortaleza intermedia que puede cambiar si existe otra evidencia de fortaleza mayor
2A	No claro	Ensayos clínicos controlados aleatorizados sin limitaciones	Recomendación de fortaleza intermedia, la mejor acción puede diferir de acuerdo a las circunstancias o en función de las preferencias del paciente
2B	No claro	Ensayos clínicos controlados aleatorizados con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos)	Recomendación débil, opciones alternativas pueden ser mejores para algunos pacientes bajo ciertas circunstancias
2C+	No claro	No ensayos clínicos controlados aleatorizados pero los resultados de un ECC pueden ser extrapolados inequívocamente o resultados de peso de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede diferir de acuerdo a las circunstancias o en función de las preferencias del paciente
2C	No claro	Estudios observacionales	Recomendación muy débil, otras alternativas pueden ser igualmente razonables

Fuente: MOH Clinical Pharmacy Practice Guidelines. Anticoagulation-Warfarin 2006. Ministry of Health, Singapore

6.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

Cuadro I. Criterios de Clasificación para Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido

Criterios clínicos	
Trombosis vascular	Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos, confirmados de forma objetiva, que ocurren en cualquier tejido u órgano
Complicaciones del embarazo	Perdida fetal: una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal, a la semana 10 o más de gestación; o Uno o mas nacimientos prematuros morfológicamente normal a la semana 34 o antes debido a preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria grave; o Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados, antes de la décima semana de gestación, una vez excluidas causas cromosómicas paternas o maternas y anomalías hormonales o anatómicas maternas
Criterios de laboratorio	
Anticuerpos anticardiolipina	Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM presentes en niveles moderados o elevados en sangre en dos o más ocasiones, separados por al menos 6 semanas
Anticoagulantes lúpico	Anticuerpos anticoagulantes lúpico detectados en sangre en dos o más ocasiones separados por al menos 6 semanas, de acuerdo a las guías de la International Society on Thrombosis and Hemostasis
<p>El intervalo sugerido de acuerdo a la revisión Sapporo se modifico de 6 semanas a 12 semanas entre los 2 exámenes de laboratorio para anticardiolipinas y AL así como se agrego a los anticuerpos anti Beta2 Glucoproteina I isotipos IgG e IgM positivo en 2 ocasiones y con intervalos de 12 semanas.</p> <p>El diagnóstico definitivo de síndrome antifosfolípido requiere la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio. No existen límites de intervalos entre los eventos clínicos y los hallazgos positivos en el laboratorio.</p>	

Fuente: Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295–306.

Cuadro II. Factores de riesgo para tromboembolismo venoso

Cirugía
Trauma (grave o lesión de extremidades pélvicas)
Inmovilidad, paresia de extremidades pélvicas
Neoplasia (activa u oculta)
Tratamiento para cáncer (hormonal, quimioterapia, inhibidores de angiogénesis, radioterapia)
Compresión venosa (tumor, hematoma, anomalía arterial)
Tromboembolismo venoso previo
Edad avanzada
Embarazo y período postparto
Empleo de anticonceptivos orales que contienen estrógenos o terapia hormonal de reemplazo
Modulador selectivo de receptor de estrógenos
Estimulantes de la eritropoyesis
Enfermedad médica aguda
Enfermedad intestinal inflamatoria
Síndrome nefrótico
Desórdenes mieloproliferativos
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Obesidad
Catéter venoso central
Trombofilia adquirida

Fuente: Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:381S-453S.

Cuadro III. Interacciones farmacológicas de la Warfarina

Antagonizan el efecto anticoagulante de la warfarina	
Alteran absorción de warfarina	Colestiramina, colestipol, sucralfato
Incrementan su eliminación	Alcohol (uso crónico), barbitúricos, carbamazepina, griseofulvina, rifamicina
Incrementan la síntesis de factores de coagulación	Estrógenos, propiltiouracilo, vitamina K
Mecanismo desconocido	Fenitoína
Drogas que potencian el efecto de warfarina	
Inhiben la eliminación metabólica de warfarina	Ingestión aguda de alcohol, alopurinol, amiodarona, cloranfenicol, cimetidina, claritromicina, disulfiram, eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, miconazol, omeprazol, fenilbutazona, antidepresivos tricíclicos, propafenona, trimetoprima-sulfametoxazol, voriconazol
Aumenta el catabolismo de factores de coagulación dependientes de vitamina K	Andrógenos (danazol), tiroxina
Disminuyen la síntesis de factores de la coagulación	Cefazolina, quinidina
Potencian el efecto anticoagulante sin afectar los niveles plasmáticos de warfarina	Cefalosporinas de segunda y tercera generación, clofibrato, heparina
Desplazan la warfarina de su unión a proteínas	Ácido nalidixico, fenitoína (fase inicial)
Mecanismo no establecido	Esteroides anabólicos, ciprofloxacino, fenofibrato, gemfibrozil, glucagón, levofloxacino, lovastatina, norfloxacino, ofloxacina, quinina, salicilatos, rosuvastatina, tamoxifen, testosterona, tetraciclina, vitamina A y E (megadosis)

Fuente: MOH Clinical Pharmacy practice Guidelines. Anticoagulation-Warfarin 2006. Ministry of Health, Singapore (GPC)

Cuadro IV. Interacciones farmacológicas de la warfarina con suplementos/hierbas

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, aceite de pescado, Ginko biloba, regaliz, ajo, aceite de clavo, aceite de onagra
Contienen derivados cumarínicos	Anis, apio, manzanilla, trébol rojo
Disminuye la producción de factores de coagulación	Chinchona
Mecanismo desconocido	Jugo de arándano, extracto de papaína, melatonina
Otros	Aguacate, Lentejas, Espinacas, Brócoli, Lechuga, Espárragos, Pepino, Garbanzo, Frijoles, Vísceras de los animales
Factores endógenos	
Incrementan INR	Disminuyen INR
Cáncer	Edema
Enfermedad de la colágena	Resistencia hereditaria a cumarínicos
Insuficiencia cardíaca congestiva	Hiperlipidemia
Diarrea	Hipotiroidismo
Fiebre	
Enfermedades hepáticas, infecciosas ictericia	
Hipertiroidismo	
Mal estado nutricional	
Esteatorrea	
Deficiencia de vitamina k	

Fuente: MOH Clinical Pharmacy practice Guidelines. Anticoagulation-Warfarin 2006. Ministry of Health, Singapore (GPC)

Cuadro V. Factores de riesgo de hemorragia durante el tratamiento con warfarina

Relacionados con el paciente	
Edad	> 65 años
Cardiacos	Infarto del miocardio reciente, fibrilación auricular, hipertensión arterial grave
Gastrointestinal	Úlcera péptica activa, historia de hemorragia gastrointestinal, insuficiencia hepática
Hematológico/oncológico	Anemia, trombocitopenia, disfunción plaquetaria, defecto de la coagulación, neoplasia
Neurológico	Historia de enfermedad vascular cerebral, demencia, déficit cognitivo o alteración psicológica
Fármacos	Antiinflamatorios no esteroideos, uso de "remedios naturales"
Otros	Trauma reciente o cirugía, ingesta excesiva de alcohol, inyección intramuscular, sitios potenciales de sangrado (punción lumbar, punción arterial, sitio de toma de biopsia)

Fuente: MOH Clinical Pharmacy practice Guidelines. Anticoagulation-Warfarin 2006. Ministry of Health, Singapore (GPC)

Cuadro VI. Estrategias para corrección de sobreanticoagulación con warfarina

Gravedad de la hemorragia	INR	Warfarina/Plasma fresco congelado	Vitamina K (no esperar una corrección por al menos 16 a 24 horas)
Hemorragia no significativa	< 5.0	Disminuir u omitir dosis	No aplica
	5.0 a 8.9	Omitir 1 o 2 dosis y disminuir dosis Si e riesgo de sangrado es alto, omitir una dosis y dar vitamina K	1 a 2.5 mg vía oral Si se requiere una corrección rápida, debido a cirugía urgente, se puede administrar una dosis > 5 mg. vía oral Sí el INR persiste elevado, se puede dar una dosis adicional de 1 a 2 mg vía oral
	> 9.0	Administrar vitamina K y disminuir la dosis	2.5 a 5 mg via oral
Hemorragia grave con cualquier elevación de INR	No aplica	Administrar vitamina K, asociado a plasma fresco congelado (15 cc/Kg), complejo protrombinico activado o factor VIIa recombinante	10 mg IV en infusión lenta, se puede repetir cada 12 horas
Hemorragia que amenaza la vida	No aplica	Administrar vitamina K, asociado a plasma fresco congelado (15 cc/Kg), complejo protrombinico activado o factor VIIa recombinante	10 mg IV en infusión lenta, se puede repetir en caso necesario dependiendo del INR

Fuente: Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition/April,2009.

Cuadro VII. Enfermedades y factores de riesgo que predisponen a tromboembolismo

Padecimiento	Area vascular afectada		
	Venoso	Venoso y Arterial	Arterial
Defectos en factores de coagulación	Resistencia a proteína C activada Deficiencia proteína S, C Deficiencia antitrombina III Mutación protrombina		
Defectos en la lisis del coagulo	Deficiencia plasminógeno Deficiencia de activador tisular de plasminógeno	Disfibrinogenemia Deficiencia del inhibidor activador de plasminógeno tipo 1	
Defectos metabólicos Defecto en plaquetas		Homocistinemia Trombocitopenia inducida por heparina Y trombosis Enfermedades mieloproliferativas Hemoglobinuria paroxística nocturna Policitemia vera (con trombocitosis)	
Estasis	Inmovilización Cirugía Insuficiencia cardiaca congestiva		
Hiperviscosidad		Policitemia vera Macroglobulinemia Waldenström's Anemia células falciformes Leucemia aguda	
Defectos en pared vascular		Trauma Vasculitis	Aterosclerosis Turbulencia
Otros	Anticonceptivos orales Embarazo Cáncer Embarazo y puerperio Síndrome nefrótico	Síndrome antifosfolípido Cuerpos extraños	Hipertensión Diabetes Tabaquismo Fibrilación auricular Hiperlipidemia Inflamación crónica Lupus eritematoso

Fuente: Levine JR, Branch W, Rauch J. Antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002; 346:752-763

6.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO SAAF

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
103	Ácido acetilsalicílico	Oral. Adultos: artritis 150 mg al día	TABLETA SOLUBLE O EFERVESCENTE. Cada tableta soluble ó efervescente contiene: Acido acetilsalicílico 300 mg. Envase con 20 tabletas solubles ó efervescentes	1 año	Prolongación del tiempo de protrombina, tinnitus, pérdida de la audición, náusea, vómito, hemorragia gastrointestinal oculta, hepatitis tóxica, equimosis, exantema, asma bronquial.	Con corticoesteroides aumenta la eliminación del ácido acetilsalicílico y disminuye su efecto con antiácidos. Incrementa el efecto de hipoglucemiantes orales y de anticoagulantes orales o heparina	Úlcera péptica o gastritis activas. Hipersensibilidad al fármaco. Hipoprotrombinemia. Riesgo de síndrome de Reye, si se utiliza en niños con varicela o influenza.
4246	Clopidogrel	Oral. Adultos: 75 mg cada 24 horas.	GRAGEA O TABLETA. Cada gragea ó tableta contiene: Bisulfato de clopidogrel ó Bisulfato de clopidogrel (Polimorfo, forma 2) equivalente a 75 mg de clopidogrel. Envase con 28 grageas ó tabletas.	6 meses	Neutropenia, trombocitopenia, dolor abdominal, diarrea, dispepsia		Hipersensibilidad al clopidogrel o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Sangrado activo.
623	Warfarina	Oral. Adultos y niños mayores de 12 años: 10 a 15 mg / día, durante 2 a 5 días; después 2 a 10 mg / día, de acuerdo al tiempo de protrombina.	TABLETA. Cada tableta contiene: Warfarina sódica 5 mg. Envase con 25 tabletas	1 año	Hemorragia, náusea, vómito, diarrea, alopecia, dermatitis.	La mayor parte de los medicamentos aumentan o disminuyen el efecto anticoagulante de la warfarina, por lo que es necesario reajustar la dosis de ésta con base en el tiempo de protrombina cada vez que se adicione o se suspenda la toma de un medicamento.	Embarazo. Hemorragia activa. Intervenciones quirúrgicas o traumatismos recientes. Úlcera péptica activa. Amenaza de aborto. Discrasias sanguíneas. Tendencia hemorrágica. Hipertensión arterial severa.
621	Heparina	Intravenosa. Adultos: Inicial 5 000 UI; subsecuente 5 000 a 10 000 cada 6 horas, hasta un total de 20 000 UI diariamente y de acuerdo a la respuesta clínica. Niños: Inicial 100 a 200 UI / kg de peso corporal / dosis (equivalente de 1 a 2 mg / kg de peso corporal / dosis); subsecuentes, dosis similares cada 4 a 6 horas, dependiendo de las condiciones clínicas del paciente y del efecto anticoagulante obtenido.	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ampula contiene: Heparina sódica equivalente a 10 000 UI de heparina. Envase con 50 frascos ampula con 10 ml (1000 UI / ml).	5 días	Fiebre, reacciones anafilácticas, alopecia, osteoporosis, trombocitopenia, dermatitis, diarrea, hipoprotrombinemia. Aumento de aminotransferasas.	Los anticoagulantes orales producen acción sinérgica. Con salicilatos aumenta el efecto anticoagulante, no usarlos asociados	Hemorragia. Úlcera péptica activa. Insuficiencia hepática. Hipertensión arterial severa.

622	Heparina	Intravenosa. Adultos: Inicial 5 000 UI; subsecuente 5 000 a 10 000 UI cada 6 horas, hasta un total de 20 000 UI diariamente y de acuerdo a la respuesta clínica. Niños: Inicial 100 a 200 UI / kg de peso corporal / dosis (equivalente de 1 a 2 mg / kg de peso corporal / dosis). Subsecuentes, dosis similares cada 4 a 6 horas, dependiendo de las condiciones clínicas del paciente y del efecto anticoagulante obtenido.	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ampula contiene: Heparina sódica equivalente a 25 000 UI de heparina. Envase con 50 frascos ampula con 5 ml (5 000 UI / ml).	5 días	Fiebre, reacciones anafilácticas, alopecia, osteoporosis, trombocitopenia, dermatitis, diarrea, hipoprotrombina-mia.	Los anticoagulantes orales producen acción sinérgica. Con salicilatos aumenta el efecto anticoagulante, no usarlos asociados	Hemorragia. Úlcera péptica activa. Insuficiencia hepática. Hipertensión arterial severa.
4242	Enoxaparina	Subcutánea profunda. Intravascular (línea arterial del circuito). Adultos: 1.5 mg / kg de peso corporal, en una sola inyección ó 1.0 mg / kg de peso corporal, en dos inyecciones diarias. 20 - 40 mg antes de iniciar la cirugía y durante 7 a 10 días.	SOLUCION INYECTABLE. Cada jeringa contiene: Enoxaparina sódica 20 mg. Envase con 2 jeringas de 0.2 ml	3 meses	Hemorragia por trombocitopenia, equimosis en el sitio de la inyección.	Con aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y dextranos aumenta su efecto. La protamina antagoniza los efectos anticoagulantes.	Endocarditis bacteriana aguda. Enfermedades de coagulación sanguínea severas. Úlcera gastroduodenal activa. Enfermedad cerebro vascular. Trombocitopenia con agregación plaquetaria positiva in vitro. Hipersensibilidad al fármaco.
2154	Enoxaparina	Subcutánea profunda. Intravascular (línea arterial del circuito). Adultos: 1.5 mg / kg de peso corporal, en una sola inyección ó 1.0 mg / kg de peso corporal, en dos inyecciones diarias. 20 - 40 mg antes de iniciar la cirugía y durante 7 a 10 días después.	SOLUCION INYECTABLE. Cada jeringa contiene: Enoxaparina sódica 40 mg. Envase con 2 jeringas de 0.4 ml.	3 meses	Hemorragia por trombocitopenia, equimosis en el sitio de la inyección	Con aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y dextranos aumenta su efecto. La protamina antagoniza los efectos anticoagulantes.	Endocarditis bacteriana aguda. Enfermedades de coagulación sanguínea severas. Úlcera gastroduodenal activa. Enfermedad cerebro vascular. Trombocitopenia con agregación plaquetaria positiva in vitro. Hipersensibilidad al fármaco.
4224	Enoxaparina	Subcutánea profunda. Intravascular (línea arterial del circuito). Adultos: 1.5 mg / kg de peso corporal, en una sola aplicación, ó 1 mg / kg de peso corporal, en 2 aplicaciones diarias. 20 - 40 mg antes de iniciar la cirugía y durante 7 a 10 días después.	SOLUCION INYECTABLE. Cada jeringa contiene: Enoxaparina 60 mg. Envase con 2 jeringas de 0.6 ml.	3 meses	Hemorragia por trombocitopenia, equimosis en el sitio de la inyección	Con aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y dextranos aumenta su efecto. La protamina antagoniza los efectos anticoagulantes.	Endocarditis bacteriana aguda. Enfermedades de coagulación sanguínea severas. Úlcera gastroduodenal activa. Enfermedad cerebro vascular. Trombocitopenia con agregación plaquetaria positiva in vitro. Hipersensibilidad al fármaco.
2155	Nadroparina	Subcutánea. Adulto: 2 850 UI AXa / día, 2 horas antes de la cirugía; después, cada 24 horas por 7 días. Cirugía ortopédica: 100 a 150 UI AXa / kg de peso corporal / día, por 10 días.	SOLUCION INYECTABLE. Cada jeringa contiene: Nadroparina cálcica 2 850 UI AXa. Envase con 2 jeringas con 0.3 ml.	3 meses	Fiebre, reacciones anafilácticas, trombocitopenia, dermatitis, diarrea, hipoprotrombinemia.	Los anticoagulantes orales producen acción sinérgica. Con salicilatos aumenta el efecto anticoagulante, no usarlos asociados.	Hipersensibilidad al fármaco. Hemorragia, embarazo, úlcera péptica activa, insuficiencia hepática grave, alcoholismo crónico, hipertensión arterial grave, ingestión de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

4223	Nadroparina	Subcutánea. Adultos: Profilaxis: 41 UI AXa/kg 12 horas antes de cirugía, 12 horas después de cirugía y diariamente hasta el tercer día poscirugía seguido de 61.5 UI AXa/kg por día desde el cuarto día poscirugía hasta el décimo día como mínimo. Tratamiento: 100	SOLUCIÓN INYECTABLE. Cada jeringa prellenada contiene: Nadroparina cálcica 3800 UI Axa Envase con 2 jeringas prellenadas con 0.4 ml.	3 meses	Fiebre, reacciones anafilácticas, trombocitopenia, dermatitis, diarrea, hipoprotrombinemia.	Los anticoagulantes orales producen acción sinérgica. Con salicilatos aumenta el efecto anticoagulante, no usarlos asociados.	Hipersensibilidad al fármaco. Hemorragia, embarazo, úlcera péptica activa, insuficiencia hepática grave, alcoholismo crónico, hipertensión arterial grave, ingestión de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.
4222	Nadroparina	Subcutánea. Adultos: Profilaxis: 41 UI AXa/kg 12 horas antes de cirugía, 12 horas después de cirugía y diariamente hasta el tercer día poscirugía seguido de 61.5 UI AXa/kg por día desde el cuarto día poscirugía hasta el décimo día como mínimo. Tratamiento: 100 UI AXa/kg cada 12 horas durante 10 días.	SOLUCION INYECTABLE. Cada jeringa prellenada contiene: Nadroparina cálcica 5700 UI Axa Envase con 2 jeringas prellenadas con 0.6 ml.	3 meses	Fiebre, reacciones anafilácticas, trombocitopenia, dermatitis, diarrea, hipoprotrombinemia.	Los anticoagulantes orales producen acción sinérgica. Con salicilatos aumenta el efecto anticoagulante, no usarlos asociados.	Hipersensibilidad al fármaco. Hemorragia, embarazo, úlcera péptica activa, insuficiencia hepática grave, alcoholismo crónico, hipertensión arterial grave, ingestión de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.
2030	Cloroquina	Oral. Adultos: 150 mg al día	TABLETA. Cada tableta contiene: Fosfato de cloroquina equivalente a 150 mg de cloroquina. Envase con 1 000 tabletas, en tiras rígidas o flexibles.	6 meses	Náusea, cefalea, psicosis, dermatitis, leucopenia, trastornos oculares, hipotensión arterial, acúfenos.	Los antiácidos reducen la absorción de la cloroquina. Con metronidazol pueden presentarse reacciones distónicas agudas. La cloroquina reduce la absorción de ampicilina	Retinopatía. Úlcera péptica. Psoriasis. Porfiria. Glaucoma.
657	Pravastatina	Oral. Adultos: Iniciar con 10 a 40 mg una vez al día, administrada por la noche.	TABLETA. Cada tableta contiene: Pravastatina sódica 10 mg. Envase con 30 tabletas	6 meses	Molestias gastrointestinales, erupción cutánea, miopatía, estreñimiento, alteración de pruebas de función hepática.	La ciclosporina incrementa los niveles plasmáticos de pravastatina	Hipersensibilidad al fármaco. Disfunción hepática. Embarazo. Lactancia
5106	Atorvastatina	Oral. Adultos: 20 mg cada 24 horas; incrementar la dosis de acuerdo a respuesta. Dosis máxima 80 mg / día.	TABLETA. Cada tableta contiene: Atorvastatina cálcica trihidratada equivalente a 20 mg de atorvastatina. Envase con 10 tabletas.	6 meses	Constipación, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, cefalea, mialgias, astenia, insomnio.	Niveles plasmáticos aumentados por: zumo de pomelo. Aumenta concentraciones plasmáticas de: noretindrona y etinilestradiol. Con digoxina, warfarina, monitorización de forma adecuada	Hipersensibilidad; enf. hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de transaminasas séricas > 3 veces LSN; miopatía; embarazo; lactancia; mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275-286
2. Alarcón-Segovia D, Boffa MC, Branch W, Cervera R, Gharavi A, Khamashta M, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: A consensus report. *Lupus* 2003;12:499-503
3. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:630S-669S
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Antiphospholipid syndrome. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2005 Nov. 9 p. (ACOG practice bulletin; no. 68)
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160S-198S
6. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros , et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:366-74
7. Asherson RA, Cervera R, Piette C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195-207
8. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG, et al. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition--2005 update. *Br J Haematol* 2006;132:277-285 (guía)
9. Baker RI, Coughlin P B, Gallus A S, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of thrombosis and Haemostasis. *MJA* 2004; 181:492-497
10. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S-886S
11. Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:776S-814S
12. Branch D W, Silver R M, Criteria for antiphospholipid syndrome: Early Pregnancy loss, fetal loss, or recurrent pregnancy loss? *Lupus* 1996; 5:409-413
13. Brey RL. Management of the neurological manifestations of APS--what do the trials tell us?. *Thromb Res* 2004;114:489-499
14. Bucciarelli S, Espinoza G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid Syndrome. Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2568-76
15. Cervera R, Khamashta M A, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1428-1432
16. Cervera R. Estrategias Terapéuticas en el síndrome antifosfolípido. *Reumatol Clin* 2010; 6:37-42
17. Cervera R, Khamashta MA, Font et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:113-24
18. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-1027
19. Crowther M A, Ginsberg J S, Julian J, et al. A comparison of two Intensities Of warfarin for the prevention of recurrent Thrombosis in patients with the antiphospholipid Antibody Syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8
20. Dendrinis S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104:223-225

21. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:689-692
22. Derksen RH, Khamashta M, Branch W. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1028-1039
23. Di Nisio M, Peters LW, Middeldorp S. Anticoagulantes para el tratamiento de la pérdida recurrente del embarazo en mujeres con el síndrome antifosfolípido (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
24. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:299S-339S
25. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:901-908
26. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd)
27. Erkan D, Harrison M J, Levy R, et al. Aspirin for Primary Thrombosis Prevention in the antiphospholipid Syndrome. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in asymptomatic Antiphospholipid Antibody-positive Individuals. *Arthritis and Rheum* 2007;56:2382-2391
28. Erkan D, Lockshin MD. How much warfarin is enough in APS related thrombosis?. *Thromb Res* 2004;114:435-442
29. Espinosa G, Cervera R. Recent trends in the management of antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Drugs Today (Barc)* 2010;46:39-47
30. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008;10:230
31. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-2425
32. Farmer-Boatwright MK, Roubey RA. Venous thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:321-325
33. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 848-53
34. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study for the Italian Registry. *Am J Med* 1996;100:530-536
35. Fonseca AG, D'Cruz DP. Controversies in the antiphospholipid syndrome: can we ever stop warfarin?. *J Autoimmune Dis* 2008;5:1-12
36. Galli M, Clinical Utility Of Laboratory Test Used to Identify Antiphospholipid Antibodies and to Diagnose the Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2008;34 (4) 329-334
37. Galli M, Comfurius P, Hemker H, et al. Anticardiolipin Antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335:1544
38. García-Carrasco M, Galarza C, Gómez-Ponce M, et al Antiphospholipid síndrome in Latin American patients: clinical and immunologic characteristic and comparison with European patients. *Lupus* 2007;16:366-373
39. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S
40. Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009;114:2020-2030
41. Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996;107:377-382

42. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:1235-1315
43. Heilmann L, Schorch M, Hahn T, et al. Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies: Report on a Retrospective Study. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:794-802
44. Hereng T, Lambert M, Samor M, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus* 2008;17:11-15
45. Hirsh J, Bauer K A, Donati M B, et al. Parenteral Anticoagulants. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:1415-1595
46. Hutton B, Sharma R, Fergusson D, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG* 2007;114:134-142
47. Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. Seventh Edition/April 2009
48. Jaffer AK. Perioperative management of warfarin and antiplatelet therapy. *Cleve Clin J Med* 2009;76:S37-S44
49. James A H, Abel D E, Brancazio L R. Anticoagulants in pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2005;61: 59-69
50. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Barile L. The impact of gender on clinical manifestations of primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2005;14:607-612
51. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-997
52. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S
53. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-907
54. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy--a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004;114:419-426
55. Lee R M, Emlen W, Scott J R, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:642-648
56. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al, Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP conference on antithrombotic therapy. *Chest* 2004;126:287S-310S
57. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke *JAMA* 2004;291:576-584
58. Levine JR, Branch W, Rauch J. Antiphospholipid syndrome. *New Engl J Med* 2002;346:752- 763
59. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Haematology* 2009; 233-239
60. Lim W, Crowther M A, Eikelboom J W. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome. A systematic Review. *JAMA* 2006; 295:1050-1057
61. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerlake S, Hunt B , Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:131-136
62. Lothar H, Schorch M, Hahn T, et al. Pregnancy Outcome In Women With Antiphospholipid Antibodies: report on a Retrospective Study. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34 (8) 794-802
63. Medina G, Vera-Lastra O, Angeles U, Jara LJ. Mono-organic versus multi-organic involvement in primary antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:304-312
64. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306
65. MOH Clinical Pharmacy practice Guidelines. Anticoagulation-Warfarin 2006. Ministry of health, Singapore

66. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, et al. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci* 2010;7(1):15-18
67. Ost D, Tepper J, Mihara H, et al. Duration of Anticoagulation Following Venous Thromboembolism. A meta-analysis. *JAMA* 2005;294:706-715
68. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145-151
69. Pijuan Domènech A, Gatzoulis MA. Pregnancy and heart disease. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:971-984
70. Puente D, Pombo G, Forastiero R. Current management of antiphospholipid syndrome-related thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1551-1558
71. Ridker P, Goldhaber S, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-1434
72. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-308
73. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M, Hunt B, et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome. Analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1164-1169
74. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007;57:1487-1495
75. Runchey S, Folsom A R, Tsai Michael Y, et al. Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. *British Journal of Haematology* 2002; 119:1005-1010
76. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998;104:332-338
77. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-596
78. Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48:728-731
79. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, et al. Thrombotic Risk Factors In Primary Antiphospholipid Syndrome. A 5-year prospective Study. *Stroke*,2005;36:1490-1494
80. Tuthill J, Khamashta M. Management of antiphospholipid Syndrome. *J Autoimmun* 2009; 33:92-98
81. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311

8. AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

	Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS	
NOMBRE	CARGO/ADSCRIPCIÓN	
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. Cecilia Esquivel González	Edición	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE (Comisionada UMAE HE CMN La Raza)

9. COMITÉ ACADÉMICO

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD/ CUMAE

DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL/ IMSS

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO	COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO	JEFE DE DIVISIÓN
DRA. LAURA DEL PILAR TORRES ARREOLA	JEFA DE ÁREA DE DESARROLLO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA
DRA. ADRIANA ABIGAIL VALENZUELA FLORES	JEFA DE ÁREA DE INNOVACIÓN DE PROCESOS CLÍNICOS
DRA. RITA DELIA DÍAZ RAMOS	JEFA DE ÁREA DE PROYECTOS Y PROGRAMAS CLÍNICOS
DR. RODOLFO DE JESÚS CASTAÑO GUERRA	ENCARGADO DEL ÁREA DE IMPLANTACIÓN Y EVALUACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA
DRA. MARÍA LUISA PERALTA PEDRERO	COORDINADORA DE PROGRAMAS MÉDICOS
DR. ANTONIO BARRERA CRUZ	COORDINADOR DE PROGRAMAS MÉDICOS
DRA. VIRGINIA ROSARIO CORTÉS CASIMIRO	COORDINADORA DE PROGRAMAS MÉDICOS
DRA. AIDÉ MARÍA SANDOVAL MEX	COORDINADORA DE PROGRAMAS MÉDICOS
DRA. MARÍA DEL ROCÍO RÁBAGO RODRÍGUEZ	COORDINADORA DE PROGRAMAS MÉDICOS
DRA. YURIBIA KARINA MILLÁN GÁMEZ	COORDINADORA DE PROGRAMAS MÉDICOS
DR. CARLOS MARTÍNEZ MURILLO	COORDINADOR DE PROGRAMAS MÉDICOS
DRA. MARÍA ANTONIA BASAVILVAZO RODRÍGUEZ	COORDINADORA DE PROGRAMAS MÉDICOS
DRA. SONIA P. DE SANTILLANA HERNÁNDEZ	COMISIONADA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA
DR. GONZALO POL KIPPES	COMISIONADO A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA
LIC. MARÍA EUGENIA MANCILLA GARCÍA	COORDINADORA DE PROGRAMAS DE ENFERMERÍA
LIC. HÉCTOR DORANTES DELGADO	ANALISTA COORDINADOR

10. DIRECTORIO

DIRECTORIO SECTORIAL Y DIRECTORIO INSTITUCIONAL

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Lic. Miguel Ángel Yunes Linares
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morin
Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Jesús Federico Reyes Heróles González Garza
Director General

Secretaría de Marina

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Enrique Ruelas Barajas
Secretario del Consejo de Salubridad General

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno
Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos
Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. Mario Madrazo Navarro
Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez
Coordinadora de Áreas Médicas

11. COMITÉ NACIONAL GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaria de Innovación y Calidad	Presidenta
Dr. Mauricio Hernández Ávila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Julio Sotelo Morales Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Octavio Amancio Chassin Representante del Consejo de Salubridad General	Titular
Gral. Bgda. M.C. Efrén Alberto Pichardo Reyes Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Contra Almirante SSN MC Miguel Ángel López Campos Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Carlos Tena Tamayo Director General Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Ma. Cecilia Amerena Serna Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Jorge E. Valdez García Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
M. en A. María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y suplente del presidente
Dr. Franklin Libenson Violante Secretaria de Salud y Directora General del Instituto de Salud del Estado de México	Titular 2008-2009
Dr. Luis Felipe Graham Zapata Secretario de Salud del Estado de Tabasco	Titular 2008-2009
Dr. Juan Guillermo Mansur Arzola Secretario de Salud y Director General del OPD de Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2008-2009
Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Dr. Jorge Elías Dib Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Act. Cuauhtémoc Valdés Olmedo Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Juan Víctor Manuel Lara Vélez Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, AC	Asesor Permanente
Mtro. Rubén Hernández Centeno Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simon Sauma Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Luis Miguel Vidal Pineda Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Secretario Técnico