

# Trombosis protésica en una paciente con síndrome antifosfolípido primario. Caso clínico

PILAR ALAMINOS G.<sup>1</sup>, MANUEL JESÚS MENDUIÑA G.<sup>2</sup>,  
RAFAEL DE LA CHICA RUIZ-RUANO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, España.

Recibido el 20 de julio de 2009, aceptado el 16 de diciembre de 2009.

Correspondencia a:  
Pilar Alaminos García.  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.  
Unidad de Cuidados Intensivos  
Avda de Las Fuerzas Armadas,  
18014-Granada, España.  
Telf: +34606317263.  
E-mail: mendiuna@terra.es

## Prosthetic valve thrombosis in a patient with antiphospholipid syndrome. Report of one case

*Primary antiphospholipid syndrome (APS) is a thrombophilic disorder not associated with connective tissue diseases or with autoimmune diseases. We report a 39-year-old female with a mechanical prosthetic mitral valve and a primary antiphospholipid syndrome. Anticoagulation with warfarin was changed for tinzaparine. Four days after the change, the patient was admitted in cardiogenic shock. A transesophageal echocardiogram showed a mass in the prosthetic valve suggestive of prosthetic thrombosis. The patient required two valve replacements due to thrombosis. Her anticardiolipin antibody titers were 84 UPL. She was discharged with a coagulation international normalized ratio of three.*

(Rev Med Chile 2010; 138: 330-333).

**Key words:** Antiphospholipid syndrome; Heart valve prosthesis; Thrombosis.

El síndrome antifosfolípido (SAF) o síndrome de Hughes es un trastorno trombofílico que se asocia a trombosis venosas, trombosis arteriales y abortos de repetición. Los marcadores serológicos del SAF son los anticuerpos anticardiolipina (AAC) y el anticoagulante lúpico (AL), que se incluyen bajo la denominación de anticuerpos antifosfolípidos (AAF)<sup>1-4</sup>. Este síndrome suele manifestarse en mujeres (80%), entre los 20 y 40 años. Se divide en SAF primario cuando cursa sin manifestaciones clínicas ni biológicas de ninguna otra enfermedad, y en SAF secundario cuando va asociado a otras patologías como el lupus eritematoso sistémico (LES) u otras enfermedades de naturaleza autoinmune<sup>5</sup>.

En el Consenso Internacional celebrado en Sapporo en 1998 se han simplificado los criterios para el diagnóstico del SAF<sup>6</sup>, exigiendo la ocurrencia de trombosis y/o abortos de repetición con título medio o alto de ACC y/o AL detectado en sangre en 2 o más ocasiones con al menos 6 semanas de diferencia. A su vez, se ha recomen-

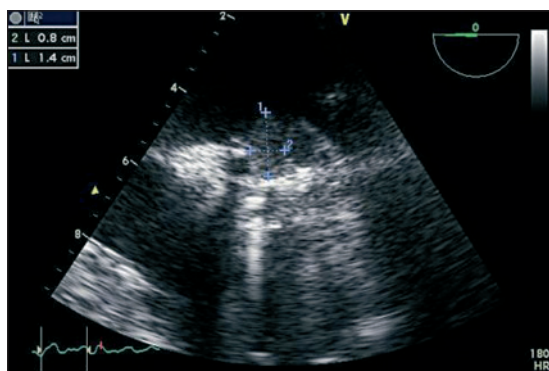
dado un tiempo de seguimiento de al menos 5 años antes de establecer el diagnóstico de SAF primario, fundamentalmente por la posibilidad de que algunos casos acaben cumpliendo criterios de LES<sup>7</sup>. No obstante, la evolución del SAF primario a LES es excepcional<sup>8</sup>.

El nivel de protección contra trombosis venosas y arteriales se correlaciona directamente con el nivel de anticoagulación. Así, un tratamiento con warfarina de intensidad intermedia (INR: 2,0-2,9) o alta (INR igual o superior a 3,0) reduce significativamente la recurrencia de trombosis con respecto a uno de baja intensidad (INR igual o inferior a 1,9).

La aspirina sola es ineficaz en la reducción de recurrencias de trombosis.

### Caso clínico

Mujer de 39 años con antecedentes de hipotroidismo, síndrome antifosfolípido primario,



**Figura 1.**

fumadora, valvulopatía reumática con estenosis mitral sometida a recambio valvular por prótesis mecánica Carbomedics nº 27 hace 7 años, y microembolismos de repetición en territorio carotídeo derecho sin secuelas. El SAF se diagnosticó hace 17 años tras presentar trombosis venosa profunda en 2 ocasiones y un aborto. Durante los últimos meses había presentado episodios de dolor abdominal tipo cólico y se diagnosticó de litiasis biliar. Se planeó para intervención quirúrgica por lo que se cambió anticoagulación con warfarina por tinzaparina. A los 4 días del cambio la paciente acude a urgencias en situación de shock cardiogénico e ingresó en unidad de cuidados intensivos (UCI). El INR era de 1,0. Se realizó ecocardiograma transesofágico (ETE) detectándose inmovilidad del hemidisco intermedio de la prótesis mitral y a ese nivel se apreciaba masa de ecogenicidad intermedia de 14x11 mm, sugerente de trombosis protésica (Figura 1). El tratamiento fibrinolítico inicial con rt-PA (10 mg en bolos seguido de perfusión de 90 mgr) resultó ineficaz por lo que se intervino quirúrgicamente; se sustituyó la prótesis trombosada por una nueva prótesis mecánica Carbomedic nº 27. En el curso postoperatorio presentó serios problemas para conseguir una anticoagulación adecuada, requiriendo heparina sódica en perfusión continua junto con acenocumarol para alcanzar un INR entre 2,5–3,5. Tras 15 días de hospitalización se dio de alta a planta con warfarina y tinzaparina. Se solicitó estudio de trombofilia donde se detectaron niveles de anticuerpos anticardiolipina de 84 UPL. Las determinaciones de anticoagulante lúpico, proteínas C y S, antitrombina III, mutación del gen de la

protrombina, homocisteína y factor V de Leyden se encontraban dentro de la normalidad. A los 10 días volvió a presentar clínica de edema agudo de pulmón (EAP) por lo que reingresó en UCI. Se realizó ETE con hallazgos de abundantes trombos en AI, disminución de la movilidad de apertura de ambos hemidiscos y con gradiente mitral de 28 mmHg. Se detectó un INR de 1,2 y revisando los controles de coagulación previos se observó que la mayoría de los días tenía un INR < 2,0. Se decidió realizar nueva trombolisis que resultó ineficaz, por lo que se reintervino y se procedió a nuevo recambio valvular por prótesis biológica Carpentier Edwards de 27 mm de diámetro. Fue dada de alta de UCI a los 19 días postintervención, anticoagulada con warfarina y enoxaparina. Permaneció hospitalizada durante 14 días más con un INR en todo momento > 3,0. Fue dada de alta a su domicilio con warfarina y aspirina (AAS). En los controles ambulatorios posteriores no se aprecian anomalías ecocardiográficas y se sigue un control estricto por parte de hematología.

## Discusión

Mantener una anticoagulación intermedia o alta en el SAF es una cuestión que aún no está resuelta por las complicaciones hemorrágicas que esto implica, pero en nuestro caso es evidente la necesidad de ésta.

La trombosis valvular protésica es una complicación rara que puede comprometer seriamente la vida del paciente, por lo que el clínico debe estar atento ante esta posibilidad. Este acontecimiento sucede con más frecuencia en las válvulas mecánicas, pero tampoco las biológicas están exentas del problema. La presentación clínica es muy variable, pudiendo ir desde un completo silencio hasta un cuadro muy grave por obstrucción aguda de la prótesis como ocurrió en nuestra paciente.

El recurso terapéutico tradicional ha sido la reoperación, con trombectomía o sustitución de la válvula afectada. La trombolisis constituye una clara alternativa al tratamiento quirúrgico. Se ha referido una tasa de éxito en torno a 80%, por eso en la actualidad la mayoría de los autores recomiendan ésta como primera medida, aunque pueden surgir complicaciones embólicas (20%) y hemorragias mayores (5%), que conducen a una mortalidad elevada de 6%<sup>9</sup>.

Aunque existen varias pautas con distintos agentes fibrinolíticos y con distintas dosis, se ha demostrado la efectividad y la seguridad del factor activador del plasminógeno (rt-PA), que aporta la ventaja de tener menos efectos deletéreos sistémicos, por lo que es mejor en el caso de que haya que recurrir a la cirugía por fracaso de la trombolisis<sup>10</sup>.

En el SAF un tratamiento discontinuo con anticoagulación parece asociarse con un incremento en el riesgo de trombosis e incluso de muerte, sobretodo en los primeros 6 meses tras interrumpir la terapia anticoagulante<sup>11</sup>, por lo que se debe mantener la profilaxis de forma indefinida. No parece ser necesaria la terapia anticoagulante de por vida con acenocumarol/warfarina en pacientes con AAF y un primer episodio de trombosis venosa, puesto que los AAF pueden no estar relacionados con el hecho. La mayoría de los expertos recomiendan que todos los pacientes con SAF asintomático sólo deban ser tratados con AAS si tienen persistentemente positivos los títulos de anticuerpos antifosfolípidos o hay coexistencia con el LES. En los pacientes de bajo riesgo, es decir los que hayan tenido sólo episodios de trombosis venosa, se deben de tratar con warfarina y mantener un INR entre 2,0 y 3,0. Pero las personas que han sufrido trombosis arterial o eventos tromboticos recurrentes deben ser tratados con warfarina y mantener un INR > 3,0. Si a pesar de la terapia anticoagulante hay episodios recurrentes de trombosis, la dosis debe elevarse para subir el INR, o añadir aspirina al tratamiento<sup>12,13</sup>.

Es habitual en estos pacientes la oscilación de los valores de anticoagulación, debido probablemente a la propia oscilación de los títulos de AAF, por lo que se necesitan controles frecuentes de la coagulación<sup>14</sup>. Se recomienda aspirina (80 mg/día) en pacientes que presentan de forma persistente factores de riesgo trombotico adicionales (hipertensión arterial, hiperlipemia, tabaquismo), o en presencia de anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I, aunque no está clara su capacidad de protección. Es importante reducir y evitar cualquier factor que predisponga a trombosis.

Es también necesaria la profilaxis de las trombosis venosas con heparina en pacientes con AAF sometidos a intervenciones quirúrgicas o a encamamiento prolongado.

En cuanto a la terapia inmunosupresora, hay poca evidencia de que estas drogas alteren el curso de la hipercoagulabilidad. No obstante,

debe considerarse en pacientes que no respondan a la terapia antitrombótica o con ciertos órganos afectados<sup>12,13</sup>.

A pesar de las pautas de tratamiento actuales para el SAF sigue existiendo una importante morbilidad y mortalidad<sup>15</sup>.

En los pacientes con prótesis valvulares, la gestión de la anticoagulación debe regirse por la relación riesgo-beneficio. En nuestro caso, al tratarse de una paciente portadora de prótesis mecánica y SAF con eventos tromboticos arteriales y venosos de repetición se pretendió una coagulación con niveles de INR superiores a 3,0 que no se alcanzaron con warfarina y tinzaparina. Desconocemos la causa exacta que llevó al fracaso de esta terapia, quizás fuese multifactorial; es decir, por presentar títulos altos de AAF, existir cierta resistencia a la anticoagulación oral típica en estos pacientes, la cirugía valvular que per se es muy trombogénica y el haber recambiado por una válvula mecánica, que como ya hemos mencionado es más propensa a trombosarse que las biológicas. Tras el segundo evento trombotico, se decidió minimizar riesgos; se recambió la válvula por una biológica y se asoció AAS al anticoagulante, siguiendo las recomendaciones de las guías<sup>12,13,15</sup>.

En el futuro, para evitar las consecuencias devastadoras del tromboembolismo en pacientes con SAF y portadores de prótesis valvulares habrá que conseguir agentes antitrombóticos más eficaces, desarrollar sustitutos valvulares menos trombogénicos e incluso potenciar la realización de procedimientos más conservadores<sup>16</sup>.

## Referencias

1. Hughes GRI. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-4.
2. Khasmashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 389-94.
3. Calvo Romero JM. Síndrome antifosfolípido. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 596-602.
4. Calvo Romero JM, Buneo Dacal JC, Ramos Salado JL. Síndrome antifosfolípido primario: características y evolución de una serie de 17 casos. *An Med Interna* 2002; 19: 226-9.
5. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 997-1002.
6. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch

- DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
7. Piette JC, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1802-03.
  8. Blanco Y, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Ingelmo M. Síndrome antifosfolípido que evoluciona a lupus eritematoso sistémico: presentación de tres nuevos casos y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 586-8.
  9. Azpitarte J, Sánchez-Ramos J, Urda T, Vivancos R, Oyonarte JM, Malparida F. Trombosis valvular protésica: ¿cuál es la terapia inicial más apropiada? *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1367-76.
  10. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, et al. Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías. Grupo de trabajo sobre el tratamiento de las valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1-50.
  11. Prandoni P, Simioni P, Girolani A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost* 1996; 75: 859.
  12. Khamashta M, Wallington T. Management of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 959-62.
  13. Tutti JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2009; 33: 92-8.
  14. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997; 127: 177-185.
  15. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1428-32.
  16. Vahanian A. Antithrombotic therapy for patines with valvular heart disease. *Herz* 2008; 33: 44-51.