

Síndrome antifosfolipídico

RICARD CERVERA

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Institut Clínic de Medicina i Dermatologia. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Puntos clave

● El síndrome antifosfolipídico (SAF) se caracteriza por el desarrollo de trombosis, abortos y muertes fetales, junto a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.

● Puede presentarse aisladamente (SAF primario) o bien asociado a otras enfermedades autoinmunes, sobre todo a lupus eritematoso sistémico. El 1% de los pacientes con SAF desarrolla una forma fulminante de trombosis multiórganica (SAF catastrófico).

● Las trombosis pueden afectar a vasos de cualquier tamaño, tanto en el territorio arterial como venoso. Debido a su frecuente recurrencia, la anticoagulación debe mantenerse durante largos períodos e, incluso, de por vida.

● El ácido acetilsalicílico a dosis bajas, iniciado antes de la concepción, mantenido durante todo el embarazo y, en determinadas ocasiones, asociado a heparina, se ha mostrado como un tratamiento profiláctico de la morbilidad obstétrica eficaz y seguro.

● La combinación de anticoagulación y glucocorticoides, junto a recambios plasmáticos o gammaglobulinas intravenosas, proporciona la más alta tasa de supervivencia en el SAF catastrófico.



Ilustración: Roger Ballbrera

El síndrome antifosfolipídico (SAF) se caracteriza por el desarrollo de trombosis, abortos y muertes fetales, junto a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), como el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina o los anti- β_2 -glucoproteína I. Puede presentarse aisladamente (SAF primario), o bien asociado a otras enfermedades autoinmunes, sobre todo a lupus eritematoso sistémico (LES). Asimismo, los AAF pueden aparecer en otras situaciones, como infecciones, neoplasias o tras la toma de fármacos, pero en la mayoría de estos casos su presencia no se acompaña de trombosis. Aproximadamente, el 1% de los pacientes con SAF desarrolla una forma fulminante de trombosis multiorgánica (SAF catastrófico)¹⁻³.

Epidemiología

Algunas estimaciones indican que la incidencia del SAF en la población general es aproximadamente de 5 casos nuevos por 100.000 habitantes/año y su prevalencia de unos 40 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, en determinados grupos poblacionales su prevalencia es muy elevada. El 30% de los pacientes con LES presenta AAF y éstos se asocian a trombosis o pérdidas fetales espontáneas en un porcentaje aproximado entre el 30 y el 40%. Por otra parte, se puede observar la presencia de AAF en el 21% de los pacientes jóvenes con infarto de miocardio. Asimismo, un porcentaje similar de accidentes cerebrovasculares en personas menores de 40 años se ha asociado a la presencia de AAF. Al igual que otras enfermedades autoinmunes, es más frecuente en mujeres que en varones, con una relación de 5:1².

Clasificación

Para la clasificación como SAF definido, se requiere la presencia de algún episodio de trombosis vascular o de determinadas morbilidades obstétricas (abortos, muertes fetales, partos prematuros), junto con la detección de anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina o anti- β_2 -glucoproteína I (tabla 1)⁴. Si bien otras manifestaciones, como trombocitopenia, anemia hemolítica, valvulopatía cardíaca o *livedo reticularis*, no se incluyeron en el grupo de criterios clínicos clasificatorios, frecuentemente se asocian al SAF.

Para la clasificación como SAF catastrófico, se requiere la evidencia de afectación clínica de al menos 3 órganos diferentes en un período de escasos días, junto con la observación anatomopatológica de múltiples oclusiones en vasos de pequeño calibre (tabla 2)⁵.

Patogenia

En el SAF, la oclusión vascular es consecuencia de trombosis en ausencia de vasculitis. Sin embargo, todavía no se conoce con exactitud la razón por la cual se produce la paradójica asociación entre el estado protrombótico del SAF y la presencia de autoanticuerpos que tienen un efecto anticoagulante in vitro. Se han propuesto

múltiples hipótesis, como la acción de los AAF sobre las células endoteliales, los monocitos o las plaquetas, la alteración en la regulación del metabolismo de los

Tabla 1. Criterios clasificatorios del síndrome antifosfolipídico (SAF)^a

Criterios clínicos

1. Fenómenos trombóticos

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido. La trombosis debe confirmarse mediante estudios de imagen, Doppler o histológicos, con la excepción de la trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica, debe constatar la presencia de la trombosis sin evidencia de inflamación en la pared vascular

2. Manifestaciones obstétricas

a) Una o más muertes fetales idiopáticas a partir de las 10 semanas de gestación. Se debe confirmar la morfología fetal normal mediante ecografía o a través de un examen directo del feto

b) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal a partir de las 34 semanas de gestación, debidos a preeclampsia o eclampsia grave, o a una insuficiencia placentaria grave

c) Tres o más abortos idiopáticos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación, una vez excluidas otras causas, como anomalías en la anatomía materna, alteraciones hormonales o cromosómicas paternas y maternas

Criterios de laboratorio^b

1. *Anticuerpos anticardiolipina* de isotipo IgG, IgM o ambos en sangre, presentes a título moderado o alto, en 2 o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas, determinados mediante técnica de ELISA para anticuerpos anticardiolipina dependientes de β_2 -glucoproteína I

2. *Anticoagulante lúpico* presente en plasma, en 2 o más ocasiones separadas al menos 12 semanas, determinadas de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia:

a) Prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos demostrada con las pruebas de cribado, por ejemplo, el tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de caolín, tiempo de Russell, tiempo de protrombina diluido o tiempo de textarina

b) Sin corrección de la prolongación del tiempo de coagulación en las pruebas de cribado al añadirle plasma pobre en plaquetas

c) Acortamiento o corrección de la prolongación del tiempo de coagulación en las pruebas de cribado al añadirle fosfolípidos

d) Exclusión de otras coagulopatías, como el inhibidor del factor VIII o la heparina

3. *Anticuerpos anti- β_2 -glucoproteína I* de isotipo IgG, IgM o ambos en sangre, presentes a título moderado o alto, en 2 o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas, determinados mediante técnica de ELISA^c

Ig: inmunoglobulina.

^aLa clasificación definitiva se establece con la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio.

^bDebe evitarse la clasificación como SAF si entre el episodio clínico y la determinación positiva de los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) han transcurrido menos de 12 semanas o más de 5 años.

^cEstos criterios son solamente clasificatorios y aún no se han validado de forma prospectiva. Por ello, el diagnóstico de SAF debería tener en cuenta también otros criterios clínicos (lesiones valvulares cardíacas, *livedo reticularis*, etc.) y de laboratorio (trombocitopenia y/o anemia hemolítica).

eicosanoides en el endotelio vascular, el aumento de la expresión del factor hístico, el bloqueo de la acción de la β_2 -glucoproteína I o la inhibición de los mecanismos anticoagulantes y de la fibrinólisis⁶.

El mecanismo fisiopatológico encargado de las pérdidas fetales se atribuye a trombosis en la circulación útero-placentaria que conduce a isquemia e infartos placentarios. La consecuencia inmediata suele ser el retraso del crecimiento intrauterino y la muerte fetal. En el desarrollo de estas trombosis, se ha implicado a la anexina V, una proteína placentaria que se une a fosfolípidos y que tiene una potente actividad anticoagulante. Los AAF pueden reducir los valores de anexina V y acelerar la coagulación en la circulación útero-placentaria. Es posible que en las fases iniciales del embarazo haya mecanismos adicionales; así, se indica que los AAF podrían dificultar la implantación del embrión a través de un daño celular directo, que generaría una producción menor de las citocinas necesarias para el desarrollo correcto del embarazo, fundamentalmente la interleucina 3, o bien que podrían alterar la secreción placentaria de gonadotropina coriónica⁶.

Manifestaciones clínicas

Las trombosis pueden afectar a vasos de cualquier tamaño, tanto en el territorio arterial, como venoso. Su característica fundamental es la recurrencia, ya que más del 50% de los pacientes suele presentar fenómenos trombóticos repetidos que, generalmente, se desarrollan en el mismo territorio vascular que el episodio previo. La reciente publicación de las características de una serie de 1.000 pacientes europeos con SAF (estudio Euro-Phospholipid) ha permitido conocer con más precisión la prevalencia de cada una de las diversas manifestaciones clínicas (tabla 3)⁷.

Tratamiento

Eliminación de factores de riesgo

En pacientes con AAF, deben reducirse o eliminarse los factores adicionales de riesgo vascular, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo o uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos. También hay que tener un cuidado especial con los pacientes postoperados o encamados, en los que debe efectuarse una adecuada profilaxis de las trombosis venosas mediante la administración de heparina subcutánea.

Profilaxis en individuos asintomáticos

Aunque es un tema controvertido, en los pacientes con AAF persistentemente positivos, pero sin antecedentes de trombosis, parece prudente aconsejar un tratamiento profiláctico con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg/día)⁸.

Tratamiento de las trombosis

El tratamiento es el mismo que en la población general con fenómenos trombóticos. Se inicia de inmediato heparina intravenosa o de bajo peso molecular y, posteriormente, se mantiene la anticoagulación oral con dicumarínicos. Sin embargo, debido a la alta frecuencia de recurrencia de las trombosis, la anticoagulación debe mantenerse durante largos períodos e, incluso, de por vida. Si bien la intensidad de la anticoagulación es motivo de polémica, se recomienda mantener la relación normalizada internacional entre 2 y 3 tras las trombosis venosas y entre 3 y 4 tras las arteriales⁹.

Profilaxis de los abortos y las pérdidas fetales

El embarazo en una mujer con AAF debe considerarse de riesgo alto y someterse a una vigilancia atenta. Hay que efectuar un seguimiento del crecimiento fetal y del flujo de la arteria umbilical para detectar de forma temprana anomalías en la circulación uteroplacentaria. El AAS a dosis bajas (75-100 mg/día), iniciado antes de la concepción y mantenido durante todo el embarazo, se ha mostrado como un tratamiento profiláctico eficaz y seguro. También puede efectuarse la asociación de AAS y heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea, especialmente en los casos en que la administración aislada de AAS no haya sido efectiva¹⁰.

Tabla 2. Criterios preliminares para la clasificación del síndrome antifosfolípido (SAF) catastrófico

1. Evidencia de afección de 3 o más órganos, sistemas o tejidos^a
2. Desarrollo de manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana
3. Confirmación anatomopatológica de oclusión en los pequeños vasos en al menos un órgano o tejido^b
4. Confirmación de la presencia de AAF^c

AAF: anticuerpos antifosfolípidos.

^aGeneralmente, la evidencia clínica de oclusión confirmada por técnicas de imagen apropiadas. La afección renal se define por un incremento del 50% de la creatinina, hipertensión arterial grave (> 180/100 mmHg) con o sin proteinuria (> 500 mg/24 h).

^bPara la confirmación anatomopatológica, debe estar presente la evidencia significativa de trombosis, aunque puede coexistir ocasionalmente vasculitis.

^cSi el paciente no ha sido previamente diagnosticado de SAF, se requiere la determinación de AAF en al menos 2 ocasiones separadas por al menos 6 semanas (no necesariamente en el momento del episodio), de acuerdo con los criterios preliminares propuestos para la clasificación de SAF.

SAF catastrófico definitivo

Se cumplen los 4 criterios.

SAF catastrófico probable:

- Se cumplen los 4 criterios, excepto para únicamente 2 órganos, tejidos o sistemas.
- Se cumplen los 4 criterios, excepto la ausencia de la confirmación por el laboratorio a las 6 semanas, debido a la muerte del paciente no estudiado previamente.
- 1, 2 y 4.
- 1, 3 y 4 y el desarrollo de un tercer episodio de trombosis al cabo de más de una semana, pero menos de un mes, a pesar de la anticoagulación.

Tratamiento del SAF catastrófico

Se deben tener en cuenta 3 objetivos: *a)* tratar cualquier factor desencadenante (el uso temprano de los antibióticos cuando se sospeche de alguna infección, amputación de cualquier órgano necrosado, extremo cuidado en los pacientes con SAF que deben someterse a una intervención quirúrgica o a un procedimiento

invasivo); *b)* prevenir y tratar los continuos procesos trombóticos, y *c)* suprimir el exceso de la “cascada” de citocinas que se produce tras las trombosis. La combinación de anticoagulación y glucocorticoides, junto a recambios plasmáticos o gammaglobulinas intravenosas, proporcionan la tasa de supervivencia más alta (70%)⁵.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas más frecuentes en el síndrome antifosfolípido (SAF), según los resultados del proyecto Euro-Phospholipid que incluye a 1.000 pacientes europeos con este síndrome

Manifestaciones	n	Porcentaje	Manifestaciones	n	Porcentaje
Trombosis periféricas			Manifestaciones intraabdominales		
Trombosis venosas profundas	389	38,9	Manifestaciones renales (trombosis glomerular, infarto renal, trombosis de arteria renal, trombosis de vena renal)	27	2,7
Tromboflebitis superficiales	117	11,7	Manifestaciones digestivas (isquemia esofágica o mesentérica)	15	1,5
Trombosis arteriales en piernas	43	4,3	Infarto esplénico	11	1,1
Trombosis venosas en brazos	34	3,4	Infarto pancreático	5	0,5
Trombosis arteriales en brazos	27	2,7	Síndrome de Addison	4	0,4
Trombosis de la vena subclavia	18	1,8	Manifestaciones hepáticas (síndrome de Budd-Chiari, trombosis de la microcirculación hepática)	7	0,7
Trombosis de la vena yugular	9	0,9	Manifestaciones cutáneas		
Manifestaciones neurológicas			<i>Livedo reticularis</i>	241	24,1
Migraña	202	20,2	Úlceras	55	5,5
Accidente vascular cerebral	198	19,8	Lesiones pseudovasculares	39	3,9
Accidente isquémico transitorio	111	11,1	Gangrena digital	33	3,3
Epilepsia	70	7	Necrosis cutánea	21	2,1
Demencia vascular	25	2,5	Hemorragias “en astilla”	7	0,7
Corea	13	1,3	Manifestaciones osteoarticulares		
Encefalopatía aguda	11	1,1	Artralgias	387	38,7
Amnesia transitoria	7	0,7	Artritis	271	27,1
Trombosis venosa	7	0,7	Necrosis avascular	24	2,4
Ataxia cerebelar	7	0,7	Manifestaciones oftalmológicas		
Mielopatía transversa	4	0,4	Amaurosis fugax	54	5,4
Hemibalismo	3	0,3	Trombosis de la arteria de la retina	15	1,5
Manifestaciones pulmonares			Trombosis de la vena de la retina	9	0,9
Embolia pulmonar	141	14,1	Neuropatía óptica	10	1
Hipertensión pulmonar	22	2,2	Manifestaciones otorrinolaringológicas		
Microtrombosis pulmonar	15	1,5	Perforación del septo nasal	8	0,8
Alveolitis fibrosante	12	1,2	Manifestaciones hematológicas		
Otras (síndrome de distrés respiratorio agudo, hemorragia pulmonar, trombosis de arteria pulmonar)	7	0,7	Trombocitopenia (< 100.000/ μ l)	296	29,6
Manifestaciones cardíacas			Anemia hemolítica	97	9,7
Engrosamiento/alteración valvular	116	11,6	Manifestaciones obstétricas (mujeres embarazadas = 590)		
Infarto de miocardio	55	5,5	Preeclampsia	56	9,5
Angina	27	2,7	Eclampsia	26	4,4
Miocardiopatía	29	2,9	Desprendimiento de placenta	12	2
Vegetaciones	27	2,7	Síndrome cardiopulmonar posparto	3	0,5
Retrombosis de <i>bypass</i> coronario	11	1,1	Manifestaciones fetales (embarazos = 1.580)		
Trombo intracardiaco	4	0,4	Muertes fetales tempranas (< 10 semanas)	560	35,4
			Muertes fetales tardías (\geq 10 semanas)	267	16,9
			Nacidos vivos	753	47,7
			Prematuros	80/753	10,6

Bibliografía



- Importante
- Metaanálisis
- Epidemiología

1. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J*. 1983;287:1088-9.
2. Petri M. Classification and epidemiology of the antiphospholipid syndrome. En: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, editors. *The antiphospholipid syndrome II-Autoimmune Thrombosis*. Amsterdam: Elsevier; 2002. p. 11-20.
3. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19:508-12.
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemostas*. 2006;4:295-306.
5. Asherson RA, Cervera R, De Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12:530-4.
6. Espinosa G, Cervera R, Font J, Reverter JC, Shoenfeld Y. Mechanisms of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Inmunología*. 2003;22:53-62.
7. ● Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1019-27.
8. Alarcon-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.
9. ● Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1487-95.
10. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1028-39.