



Artículo de revisión

Síndrome antifosfolípido y complicaciones hemorrágicas: revisión narrativa de la literatura

Viviana Mayor Barrera^a, Jairo Hernán Cajamarca Barón^b, Carlos Arteaga^c, Jorge Steven Montealegre^d, Juan Pablo García Marmolejo^{d,*} y Nicole María Corrales^e

^a Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

^b Fundación Universitaria Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

^c Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Mayor, Bogotá, Colombia

^d Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

^e Programa de Medicina Familiar, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de abril de 2021

Aceptado el 7 de julio de 2021

On-line el 6 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Síndrome antifosfolípido

Trastornos hemorrágicos

Enfermedades autoinmunes

R E S U M E N

Introducción: El síndrome antifosfolípido es una trombofilia autoinmune adquirida que se caracteriza por una serie de fenómenos consistentes en trombosis (venosa y/o arterial o microvascular) y/o la pérdida del embarazo o complicaciones en asociación con anticuerpos antifosfolípido positivos persistentes. Esta patología comprende otras manifestaciones sistémicas, y existen múltiples causas que conllevan complicaciones hemorrágicas en tal contexto. En este artículo se revisan las principales características del compromiso hemorrágico de síndrome antifosfolípido y se ofrece asesoramiento en relación con el manejo de estas manifestaciones.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante la búsqueda en las bases de datos PubMed, el motor de búsqueda de Medline, y Embase hasta noviembre del 2020. En dicha revisión se caracterizaron las complicaciones hemorrágicas en el contexto de síndrome antifosfolípido.

Resultados: Se encontraron 290 artículos. Al excluir los que no cumplían con el objetivo del estudio, duplicados y cartas al editor, quedaron un total de 55, que fueron incluidos para el desarrollo del presente artículo.

Conclusiones: El síndrome antifosfolípido clásicamente se ha descrito como un trastorno protrombótico y asociado a comorbilidad obstétrica. Sin embargo, por su fisiopatología se presumen muchas otras manifestaciones, entre ellas las hemorrágicas. Debido a la escasa evidencia científica sobre este tipo de manifestaciones, es necesario continuar con estudios más profundos y reportes de casos que aporten información acerca de las manifestaciones hemorrágicas como complicaciones del síndrome antifosfolípido.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jpgarciamarmolejo@gmail.com (J.P. García Marmolejo).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.07.003>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Antiphospholipid syndrome and haemorrhagic complications: A narrative review of the literature

A B S T R A C T

Keywords:

Antiphospholipid syndrome
Haemorrhagic disorders
Autoimmune diseases

Introduction: Antiphospholipid syndrome is an acquired autoimmune thrombophilia characterized by a series of phenomena consisting of thrombosis (venous and/or arterial or microvascular) and/or loss of pregnancy or complications in association with persistent positive antiphospholipid antibodies. Other systemic manifestations predict this pathology, and there are multiple causes that lead to bleeding complications in this context. In this article, the main characteristics of the haemorrhagic involvement of antiphospholipid syndrome will be reviewed and advice will be offered regarding the management of these manifestations.

Materials and methods: A narrative review of the literature was conducted by searching the PubMed databases, Medline search engine, and Embase until November 2020. In which bleeding complications were characterized under the context of antiphospholipid syndrome.

Results: 290 articles were found. By excluding the articles that did not meet the objective of the study, duplicates and letters to the editor, a total of 55 articles remained, which were included for the development of this article.

Conclusions: Antiphospholipid syndrome has classically been described as a prothrombotic disorder associated with obstetric comorbidity, however, due to its pathophysiology, many other manifestations are presumed, including haemorrhagic ones. Due to the scarce scientific evidence on this type of manifestations, it is necessary to continue with more in-depth studies and case reports that provide information about haemorrhagic manifestations as complications of antiphospholipid syndrome.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) se describe como una condición de trombofilia autoinmune en la cual los pacientes tienen anticuerpos circulantes contra las proteínas del plasma que se unen a fosfolípidos de membrana¹. En la actualidad, los criterios utilizados para diagnosticar SAF son los de Sídney (2006) (tabla 1)^{1,2}, y requieren que se documente trombosis vascular o complicaciones obstétricas atribuibles a la insuficiencia vascular placentaria en presencia de por lo menos un anticuerpo SAF criterio. Estas últimas incluyen abortos involuntarios sin otra explicación, restricción del crecimiento intrauterino, muerte intrauterina, preeclampsia o toxemia, desprendimiento de la placenta y parto prematuro³. Los criterios de laboratorio requieren anomalía persistente de una o más de las pruebas anticuerpos antifosfolípido (aPL) (es decir, al menos dos mediciones anormales en 12 semanas de diferencia), que incluyen elevación de anticuerpos anticardiolipina (ACL), anti-β2-glicoproteína I (anti-β2GPI), o un anticoagulante lúpico (AL); estos anticuerpos requieren una titulación específica para considerarse positivos, dado que el solo valor de referencia de laboratorio no es suficiente y deben estar en alto título, definido por unos niveles > 40 para anticardiolipina y percentil 99 para anti-β2GPI⁴.

Algunos pacientes pueden incluso tener resultados negativos en los test de aPL y al mismo tiempo presentar signos y síntomas típicos de la enfermedad; a este caso se le denomina SAF seronegativo⁵. En los últimos años, la investigación

sobre SAF ha aumentado la comprensión del proceso patogénico e incentivado la búsqueda sistemática en pacientes con alta sospecha de SAF, para una mejor detección de los aPL. Hay evidencia creciente de que la activación del complemento desempeña un papel clave en la patogénesis del SAF (tabla 2)².

En la actualidad, el SAF se puede dividir en las siguientes subcategorías: a) SAF primario, en ausencia de enfermedad autoinmune; b) SAF secundario, asociado a otras enfermedades autoinmunes; c) SAF seronegativo, que incluye pacientes con una prueba totalmente negativa para el trastorno y que no obstante son sospechosos de tenerlo por motivos clínicos, sin desconocer la existencia de otros anticuerpos como antiprotrombina o antifosfatidilinositol, entre otros, y d) SAF catastrófico, que se manifiesta como trombosis diseminada en los vasos grandes y pequeños. Estos últimos son los mayormente afectados, con la consiguiente insuficiencia multiorgánica, la cual se define como el compromiso de tres o más órganos o sistemas en una semana (tabla 3)⁶⁻⁸. No obstante, las manifestaciones hemorrágicas son poco frecuentes pero altamente mortales en estos pacientes. Entre ellas se han descrito trombocitopatías adquiridas, trombocitopenia e inhibidores contra los factores de coagulación específicos. En este trabajo se describen el síndrome anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia, el síndrome adquirido de Von Willebrand, el inhibidor adquirido de factor de la coagulación específico (factor VIII) y la hemorragia alveolar difusa. En cada uno de estos casos se revisan las principales características del compromiso hemorrágico del SAF y se ofrece

Tabla 1 – Criterios de investigación de Sídney para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido¹

Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis vascular (uno o más episodios arteriales, venosos o trombosis de vasos pequeños). Para el diagnóstico histopatológico no debería haber ninguna evidencia de inflamación en la pared del vaso • Morbilidades obstétricas atribuibles a la insuficiencia placentaria, incluyendo: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tres o más abortos involuntarios o espontáneos recurrentes antes de la décima semana de gestación 2. Una o más pérdidas fetales después de la décima semana de gestación 3. Muerte fetal, episodio de preeclampsia, parto prematuro, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios inexplicable
Laboratorio	<p>Títulos moderados o altos de aCL o anti-β2GPI IgG o IgM presentes en dos o más ocasiones, medida por ELISA estándar^a</p> <p>Anticoagulante lúpico en dos o más ocasiones^a</p>

aCL: anticardiolipina; aPL: antifosfolípido; β2GPI: β2-glicoproteína I; ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*; Ig: inmunoglobulina; ISTH SSC: *International Society on Thrombosis and Haemostasis, Scientific and Standardization Subcommittee*.

^a Con al menos 12 semanas de diferencia.

Para el diagnóstico se requiere un criterio clínico y uno de laboratorio.

Tabla 2 – Mecanismos patogénicos del síndrome antifosfolípido²

- I. Efectos patógenos de anticuerpos anti-β2GPI sobre las células endoteliales
 - A. Lesión directa y posterior anti-β2GPI vinculante sobre células endoteliales
 - B. La señalización a través de la anexina A2/inducción de fenotipo protrombótico TLR4/ApoER2'
 - C. Inducción de moléculas de adhesión y TF en las células endoteliales y liberación de citoquinas
- II. Activación de las plaquetas por aPL
 - A. Activación de las plaquetas a través de ApoER2', GPIIb o la interacción β2GPI-factor plaquetario 4
 - B. Interferencia de la adhesión de plaquetas mediada por el vWF
- III. Inhibición de anticoagulante endógeno y mecanismos fibrinolíticos
 - A. Alteración de la anexina A5 escudo anticoagulante
 - B. Interferencia con la fibrinólisis por medio de la anexina A2, actividad del cofactor β2GPI, autoactivación de XIIa, inhibición directa de la plasmina y aumento del PAI-1
 - C. Inhibición de la ruta de la proteína C: disminución de la activación de la proteína C, barrera de APC proteólisis de factor Va y VIIIa, prevención de la proteína C y EPCR de unión
 - D. Interferencia con TFPI
- IV. Activación del complemento mediada por aPL

aPL: antifosfolípido; β2GPI: β2-glicoproteína I; EPCR: proteína de receptor de células endoteliales C; GP: glicoproteína; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1; PCa: proteína C activada; TF: factor tisular; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; TLR4: *Toll-like receptor 4*; vWF: factor de Von Willebrand.

Tabla 3 – Criterios propuestos para la clasificación del síndrome antifosfolípido catastrófico^{3,4}

1. Evidencia de afectación de tres o más órganos, sistemas o tejidos^a
2. Desarrollo de las manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana
3. Confirmación por histopatología de pequeña oclusión del vaso en al menos un órgano o tejido^b
4. Confirmación de laboratorio de la presencia de anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina)^c

SAF *catastrófico definitivo*

- Los cuatro criterios

SAF *catastrófico probable*

- Los cuatro criterios, excepto para la participación de solamente dos órganos, sistemas o tejidos
- Los cuatro criterios, a excepción de la ausencia de confirmación de laboratorio con por lo menos seis semanas de diferencia debido a la muerte temprana de un paciente nunca probado previamente para anticuerpo antifosfolípido antes del evento SAF catastrófico
- Criterios 1, 2 y 4
- Criterios 1, 3 y 4 y el desarrollo de un tercer evento en más de una semana, pero menos de un mes a pesar de la anticoagulación

^a Evidencia clínica de oclusión venosa, confirmada por técnicas de imagen cuando sea apropiado. La afectación renal se define por un aumento del 50% en la creatinina sérica, hipertensión sistémica grave (> 180/100 mm Hg) o proteinuria (> 500 mg/24 h).

^b Para la confirmación histopatológica debe existir evidencia significativa de la trombosis, aunque, en contraste con los criterios de Sídney 2006, la vasculitis puede coexistir de vez en cuando.

^c Si el paciente no había sido diagnosticado previamente de un síndrome antifosfolípido, la confirmación de laboratorio requiere que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos sea detectada en dos o más ocasiones, con por lo menos seis semanas de diferencia (no necesariamente en el momento del evento), según los criterios preliminares propuestos para la clasificación de síndrome antifosfolípido definida.

Tabla 4 – Causas de sangrado en el síndrome antifosfolípido¹⁰

Hipoprotrombinemia
Trombocitopenia
Anormalidad adquirida de la función plaquetaria
Inhibidor adquirido de factor de coagulación específico, por ejemplo, factor VIII o síndrome de Von Willebrand
Hemorragia alveolar difusa

asesoramiento en relación con el manejo de estas manifestaciones.

Métodos

Para este escrito se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante la búsqueda en las bases de datos PubMed—motor de búsqueda de Medline— y Embase; se obtuvieron artículos hasta noviembre de 2020. Se hizo uso de la terminología MESH, con la siguiente ecuación de búsqueda ((Antiphospholipid Syndrome) AND (Bleeding Disorders)) OR (Hemorrhage Disease). Se incluyeron artículos en inglés y en español, reportes de caso, revisiones de tema y estudios clínicos descriptivos en adultos. Se excluyeron artículos que no cumplieran con el objetivo del estudio, artículos duplicados y cartas al editor.

Al finalizar la búsqueda, los artículos fueron guardados en una base de datos construida en Excel. De esta forma se excluyeron artículos duplicados y se inició el proceso de selección de los relevantes para esta publicación. Se tuvieron en cuenta aquellos que incluyeran las palabras clave en el título o en el abstract. Se revisó que cada artículo cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión y, finalmente, se realizó un consenso entre todos los autores para unificar y revisar la base de datos.

Resultados

Posteriormente a la búsqueda inicial, se encontraron 290 artículos en Medline y Embase. Al realizar la exclusión de los que no cumplían con el objetivo del estudio, duplicados y cartas al editor, quedaron en total 55 artículos, los cuales fueron incluidos para la elaboración de este escrito. A continuación se describe lo encontrado en la revisión de la literatura.

Discusión

La presencia concomitante de un defecto de la hemostasia debe tenerse en cuenta cuando los pacientes con SAF presentan una tendencia a la hemorragia (tabla 4).

Entre las causas de sangrado en SAF se encuentran las trombocitopatías adquiridas, la trombocitopenia y los inhibidores contra los factores de coagulación específicos⁹.

Síndrome anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia

Este síndrome se caracteriza por la asociación de la deficiencia adquirida del factor II (protrombina) en presencia del AL. Se trata de un síndrome extremadamente raro, con menos de 100 casos descritos en la literatura¹⁰.

El factor II de la coagulación, la protrombina, es un cofactor de coagulación dependiente de la vitamina K que es escindido por el factor Xa para formar trombina¹¹. A su vez, la trombina es la responsable de la inducción de la agregación y la activación de las plaquetas y varios otros mediadores en la cascada de coagulación. Mientras que la deficiencia heredada de factor II es un trastorno recesivo poco frecuente, su deficiencia adquirida es un hallazgo frecuente en la enfermedad hepática severa, en la deficiencia de vitamina K, como también en el tratamiento con antagonistas de la vitamina K¹². En estos casos, otros factores de coagulación, como el VII y el X, y en algunos casos el factor V, también se reducen. En casos raros, el aislamiento de la deficiencia adquirida del factor II puede observarse en los pacientes con anticoagulante lúpico circulante^{13,14}.

El primer caso fue descrito por Rapaport et al.¹⁵ en 1960, pero no fue hasta más de 20 años después que Bajaj et al.¹⁶ demostraron la presencia de anticuerpos antiprotrombina, que si bien no impiden su activación, sí producen hipoprotrombinemia secundaria al rápido aclaramiento de los complejos antígeno-anticuerpo de la circulación. En este contexto, los anticuerpos anti-factor II son responsables de la deficiencia de protrombina. Esta rara condición puede causar sangrado severo que amenaza la vida, al contrario del SAF clásico^{10,16}. La protrombina es uno de los antígenos diana de aPL y, por lo tanto, los anticuerpos antiprotrombina pertenecen a la familia de los anticuerpos del SAF^{17,18}. La detección de los anticuerpos antiprotrombina y el seguimiento con los inhibidores del factor II son importantes para tener en cuenta dentro del enfoque diagnóstico y terapéutico de estos pacientes, pero no se discuten en esta revisión.

La enfermedad es más frecuente en adultos jóvenes, y entre las condiciones asociadas a ella se incluyen las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), como también las enfermedades infecciosas, pero en ocasiones se asocia con el linfoma o puede ser inducida por drogas¹⁹⁻²¹. El tratamiento habitual del síndrome anticoagulante lúpico (hipoprotrombinemia) consiste en la corticoterapia asociada con otros inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina o rituximab), con el objetivo de reducir el riesgo de sangrado y eliminar el inhibidor²².

Trombocitopenia

La trombocitopenia es frecuente en los pacientes con SAF, y aproximadamente del 20 al 40% de los pacientes con SAF tienen diferentes grados de trombocitopenia (suele estar entre 70.000 y 120.000 plaquetas); sin embargo, como manifestación extracriterio por consenso se considera menor a 100.000 plaquetas²³. La disminución del número de plaquetas es generalmente leve a moderada y rara vez es lo suficientemente importante como para causar complicaciones hemorrágicas o afectar la terapia anticoagulante^{24,25}. En algunos casos puede ser grave y puede requerir un tratamiento intensivo.

La trombocitopenia cíclica puede ser la única manifestación de SAF, pero es más frecuente encontrarla junto con las manifestaciones clásicas de esta enfermedad²⁶⁻²⁹. Aparte de algunos reportes de una asociación entre la trombocitopenia y aPL en el LES y en el SAF primario, los datos disponibles sobre dicha asociación son escasos^{30,31}. Estudios recientes también

han demostrado que la prevalencia de la trombocitopenia en pacientes con SAF primario es similar a la observada en los pacientes con SAF y LES asociado^{32,33}. Adicionalmente, se han encontrado concentraciones elevadas de aPL en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática^{34,35}.

La mayoría de los pacientes con SAF y trombocitopenia tienen anticuerpos contra la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ y/o complejo glicoproteína Ib-IX³⁶. Los pacientes que se presentan con púrpura trombocitopénica inmune frecuentemente tienen aPL elevados y son más propensos a la trombosis³⁷. Los aPL y los anticuerpos contra la glicoproteína de membrana de las plaquetas están presentes de manera simultánea en aproximadamente el 70% de los pacientes con trombocitopenia inmune³⁸. En un estudio de cohorte prospectivo, a cinco años de supervivencia libre de trombosis en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, el 39% tenían aPL positivos y el 98% negativos³⁹. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la trombocitopenia en sí no es protectora contra la trombosis en estos pacientes.

Inhibidor adquirido de factor de la coagulación específico (factor VIII)

El desarrollo de autoanticuerpos (o inhibidores) a un factor de coagulación puede producir manifestaciones hemorrágicas. El factor más comúnmente comprometido es el factor VIII (FVIII), trastorno potencialmente grave y probablemente poco reconocido que afecta a pacientes con enfermedades autoinmunes, presumiblemente debido a la desregulación inmune subyacente y al desarrollo resultante de los autoanticuerpos⁴⁰.

Este fenómeno, conocido comúnmente como «hemofilia adquirida» o «hemofilia autoinmune», suele presentarse con sangrado de aparición reciente y puede ser recurrente. Por lo tanto, su identificación temprana es crítica para eliminar el inhibidor con las terapias dirigidas. El sangrado debido a los inhibidores de FVIII adquiridos puede ser grave y potencialmente mortal, por lo cual el diagnóstico y el tratamiento urgente son cruciales⁴¹.

Si se considera que las enfermedades autoinmunes se encuentran entre las condiciones subyacentes más comúnmente asociadas con los inhibidores de FVIII adquiridos, es necesario hacer estudios de coagulación que incluyan el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) en pacientes con enfermedad autoinmune que se presenten con equimosis en exceso u otros síntomas de sangrado. Si el TTPa se prolonga de forma aislada, los inhibidores de FVIII adquiridos deben sospecharse, y debe llevarse a cabo con urgencia una evaluación adicional para esta condición⁴².

En ocasiones, los afectados presentan un TTPa prolongado aislado de manera asintomática durante las pruebas de laboratorio de rutina; por consiguiente, todo paciente con enfermedad autoinmune que se presente con una TTPa prolongada debe someterse a pruebas de plasma cruzado, para identificar el inhibidor circulante o la deficiencia de factor, y así determinar la causa subyacente, lo cual incluye a pacientes con un TTPa mínimamente prolongado y acompañado de sangrado, así como los que tienen una prolongación significativa y son asintomáticos.

La presentación clínica inicial puede no proporcionar las pistas necesarias para diferenciar entre un inhibidor de factor

de coagulación (asociado con sangrado) y un anticoagulante del lúpico (asociado con trombosis), y ambos pueden prolongar el TTPa⁴³. En la literatura se ha descrito su coexistencia (FVIII e inhibidores anticoagulantes de lupus), por lo cual siempre debe considerarse^{44,45}.

Síndrome adquirido de Von Willebrand

Otra posible causa de sangrado en pacientes con SAF es el síndrome adquirido de Von Willebrand, el cual debe sospecharse en todos los pacientes que presenten una diátesis hemorrágica de aparición tardía y sin historia personal o familiar de coagulopatía. Dentro de su sintomatología predominan los sangrados mucocutáneos, pero también se han descrito hemorragias gastrointestinales o posquirúrgicas⁴⁶. Con respecto a su patogenia, el factor normalmente se produce, aunque es removido rápidamente del plasma debido a la presencia de anticuerpos circulantes contra el factor de Von Willebrand. Este trastorno también puede ser visto en compromisos tumorales por absorción del factor de Von Willebrand por células tumorales, o proteólisis del Von Willebrand⁴⁷.

En asociación con SAF, el mecanismo causante del síndrome adquirido de Von Willebrand es la presencia de anticuerpos circulantes, que pueden estar dirigidos contra dominios funcionales o no funcionales del factor y generar la remoción del plasma mediante la formación de inmunocomplejos. Estos últimos son eliminados por el sistema reticuloendotelial⁴⁸.

El diagnóstico se basa en evaluar la deficiencia del factor de Von Willebrand; así mismo, se puede realizar la detección del anticuerpo contra el factor mediante métodos de Elisa. El tratamiento se basa en controlar la hemorragia aguda y tratar la enfermedad de base⁴⁹.

Hemorragia alveolar difusa

La hemorragia alveolar se caracteriza por el sangrado en el espacio alveolar como resultado de un proceso tanto inmunológico como no inmune; es una manifestación rara del SAF primario con alta tasa de morbimortalidad⁵⁰. Hasta el momento, la literatura al respecto se limita a reportes y series de casos, y no está claro si se encuentra una asociación patogénica con el SAF⁵¹.

Como hipótesis, se sugiere que los aPL inducen la regulación positiva de las moléculas de adhesión celular endotelial, con el posterior reclutamiento de neutrófilos y la migración a los septos alveolares, lo que genera destrucción de tejido y hemorragia, un fenómeno de capilaritis^{51,52}. Yachoui et al.⁵¹ describieron una serie de casos con hemorragia alveolar en el contexto de aPL altos o SAF, en un periodo de seguimiento a 16 años en el cual incluyeron a 17 pacientes con hemorragia alveolar, de los cuales 10 cumplían los criterios diagnósticos para SAF y 7 solamente tenían títulos altos de aPL. Se encontró predominio en hombres, reportado también en otras series de casos⁵³, más prevalente entre la cuarta y la quinta década de la vida^{51,52}.

En la mayoría de las series de casos el promedio de tiempo reportado entre el diagnóstico del SAF y el episodio de hemorragia alveolar es de 12 meses, con un intervalo de tiempo de 0 a 48 meses; el anticuerpo más comúnmente

elevado es el AL, seguido de anticuerpos anticardiolipinas (generalmente IgG) y b2 glicoproteína 1⁵¹⁻⁵⁴.

La principal sintomatología es disnea y hemoptisis, con hallazgos imagenológicos de ocupación alveolar tipo vidrio esmerilado en TAC de tórax y evidencia de hallazgos de macrófagos cargados de hemosiderina e infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico en la fibrobroncoscopia⁵¹⁻⁵³. En pacientes que son llevados a biopsia pulmonar (abierta o transbronquial) se ha demostrado variabilidad entre los hallazgos histológicos, desde capilaritis (sin trombosis) hasta hemorragia alveolar blanda^{52,55}.

Con respecto al manejo, este es variable, y se han descrito remisiones de la enfermedad aun sin tratamiento médico⁵¹. Como terapia inicial se describe el uso de corticoides (pulsos o prednisolona a altas dosis), con respuesta variable. Así mismo, el uso de inmunomoduladores en pacientes refractarios al manejo con corticoides o recaída de la enfermedad, tipo ciclofosfamida y rituximab, ha evidenciado mejor respuesta en comparación que ahorradores de corticoides tipo azatioprina o metrotexato⁵³. Con respecto a la anticoagulación, se sugiere continuarla o iniciarla de manera temprana, ya que se han descrito episodios trombóticos durante los episodios de hemorragia alveolar^{51,53,55}.

La recurrencia de la enfermedad es común, sobre todo en pacientes que usan glucocorticoides en terapia combinada con mofetil-micofenolato y azatioprina. En series como la de Yachoui et al.⁵¹, hasta el 48% de los pacientes presentaron remisión completa de la enfermedad.

Conclusión

El SAF se ha descrito clásicamente como un trastorno protrombótico asociado con comorbilidad obstétrica, pero la profundización en su fisiopatología, su mayor diagnóstico, los reportes de casos y las investigaciones relacionadas con este síndrome han puesto en evidencia muchas otras manifestaciones que se pueden asociar con la presencia de anticuerpos contra fosfolípidos: entre estas, las manifestaciones hemorrágicas, no solo por complicaciones terapéuticas de anticoagulantes, sino por mecanismos propios de SAF que llevan a presentar sangrado, en muchos casos amenazantes de la vida y que implican un inicio rápido de tratamientos inmunomoduladores. La baja frecuencia de estas manifestaciones puede deberse a falta de reporte y al desconocimiento de que el SAF puede presentar sangrado y no solo trombosis. Se espera que esta revisión sirva para iniciar estudios más profundos y reportes de casos de pacientes con manifestaciones hemorrágicas en SAF.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses para la elaboración de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:1033-44, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1112830>.
- 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 Haemost.* 2006;4:295-306, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
- Ruffatti A, Tonello M, del Ross T, Cavazzana A, Grava C, Noventa F, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost.* 2006;96:337-41, <http://dx.doi.org/10.1160/TH06-05-0287>.
- Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012;157:47-58, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x>.
- Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2005;93:1147-52, <http://dx.doi.org/10.1160/TH04-12-0839>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1191/0961203303lu394oa>.
- Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: A clinical review. *J Nephropathol.* 2014;3:9-17, <http://dx.doi.org/10.12860/jnp.2014.03>.
- Jang SK, Sitek A, Said S, Shields RC. Catastrophic antiphospholipid syndrome as a cause of severe gastrointestinal bleeding. *Am J Med.* 2019;132:e661-2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.02.043>.
- Vivaldi P, Rossetti G, Galli M, Finazzi G. Severe bleeding due to acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. Case report and review of literature. *Haematologica.* 1997;82:345-7.
- Mulliez SMN, de Keyser F, Verbist C, Vantilborgh A, Wijns W, Beukinga I, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: Report of two cases and review of the literature. *Lupus.* 2015;24:736-45, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314558859>.
- Hoffman MM, Monroe DM. Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep.* 2005;4:391-6.
- Lancellotti S, Basso M, de Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency: An update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:596-606, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1348948>.
- De Groot PG, Lutters B, Derksen RHWM, Lisman T, Meijers JCM, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1993-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01485.x>.
- Lollar P. Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part II. Fibrinogen, prothrombin, thrombin, factor V, factor XI, factor XII, factor XIII, the protein C system and von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1385-91, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01228.x>.
- Rapaport SI, Ames SB, Duvall BJ. A plasma coagulation defect in systemic lupus erythematosus arising from hypoprothrombinemia combined with antiprothrombinase activity. *Blood.* 1960;15:212-27.
- Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, Herbst KD, Schwartz DB. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired

- hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood*. 1983;61:684-92.
17. Atsumi T, Koike T. Clinical relevance of antiprothrombin antibodies. *Autoimmun Rev*. 2002;1:49-53, [http://dx.doi.org/10.1016/s1568-9972\(01\)00006-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1568-9972(01)00006-4).
 18. Ortel TL. Thrombosis and the antiphospholipid syndrome. *Hematology*. 2005;1:462-8, <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.462>.
 19. Chung CH, Park CY. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia in healthy adult. *Korean J Intern Med*. 2008;23:149-51, <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2008.23.3.149>.
 20. Erkan D, Bateman H, Lockshin MD. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus: Report of 2 cases and review of literature. *Lupus*. 1999;8:560-4, <http://dx.doi.org/10.1191/096120399678840846>.
 21. Schmutz M, Tölle S, Marbet GA, Laroche P, Meili EO. Gingival bleeding, epistaxis and haematoma three days after gastroenteritis: The haemorrhagic lupus anticoagulant syndrome. *Eur J Pediatr*. 2001;160:43-6, <http://dx.doi.org/10.1007/pl00008415>.
 22. Ráflores MB, Kaplan RB, Spero JA. Pre-operative management of a patient with hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Thromb Haemost*. 2007;98:248-50.
 23. Yelnik CM, Nguyen Y, le Guern V, Hachulla E, Lambert M. Thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome, a marker of high-risk patients? *Eur J Intern Med*. 2020;74:106-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.017>.
 24. Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 1996;93:1-5, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.1996.390969.x>.
 25. Cuadrado MJ, Mujic F, Muñoz E, Khamashta MA, Hughes GR. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:194-6, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.56.3.194>.
 26. Arkfeld DG, Weitz IC. Immune thrombocytopenia in patients with connective tissue disorders and the antiphospholipid antibody syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:1239-49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.08.010>.
 27. Pazzola G, Zuily S, Erkan D. The challenge of bleeding in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:7, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-014-0481-0>.
 28. Forastiero R. Bleeding in the antiphospholipid syndrome. *Hematology*. 2012;17 Suppl 1:S153-5, <http://dx.doi.org/10.1179/102453312X13336169156654>.
 29. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009;46 Suppl 2:S2-14, <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.12.005>.
 30. Harris EN, Asherson RA, Gharavi AE, Morgan SH, Derue G, Hughes GR. Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: Association with anticardiolipin antibody. *Br J Haematol*. 1985;59:227-30, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.185.tb02988.x>.
 31. Delezé M, Alarcón-Segovia D, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Fernández-Dominguez L, Gomez-Pacheco L, et al. Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 1989;16:926-30.
 32. Finazzi G. The Italian registry of antiphospholipid antibodies. *Haematologica*. 1997;82:101-5.
 33. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European multicenter study of 114 patients. *Am J Med*. 1994;96:3-9, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90108-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(94)90108-2).
 34. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994;84:4203-8.
 35. Harris EN, Gharavi AE, Hegde U, Derue G, Morgan SH, Englert H, et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1985;59:231-4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1985.tb02989.x>.
 36. Macchi L, Rispoli P, Clofent-Sanchez G, Pellegrin JL, Nurden P, Leng B, et al. Anti-platelet antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and the primary antiphospholipid antibody syndrome: Their relationship with the observed thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1997;98:336-41, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.2243038.x>.
 37. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Intrator L, Bierling P, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2008;142:638-43, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07228.x>.
 38. Lipp E, von Felten A, Sax H, Müller D, Berchtold P. Antibodies against platelet glycoproteins and antiphospholipid antibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 1998;60:283-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.1998.tb01041.x>.
 39. Diz-Küçükkaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalçacı M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: A prospective cohort study. *Blood*. 2001;98:1760-4, <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v98.6.1760>.
 40. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: Implications for clinical practice. *Br J Haematol*. 2010;148:183-94, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07915.x>.
 41. O'Connor CR. Systematic review of the presentation of coagulation factor VIII inhibitors in rheumatic diseases: A potential cause of life-threatening hemorrhage. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:695-709, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.11.008>.
 42. Akahoshi M, Aizawa K, Nagano S, Inoue H, Sadanaga A, Arinobu Y, et al. Acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report and literature review. *Mod Rheumatol*. 2008;18:511-5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-008-0084-6>.
 43. Ballard HS, Nyamuswa G. Life-threatening haemorrhage in a patient with rheumatoid arthritis and a lupus anticoagulant coexisting with acquired autoantibodies against factor VIII. *Br J Rheumatol*. 1993;32:515-7, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/32.6.515>.
 44. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:864-73, <http://dx.doi.org/10.4065/82.7.864>.
 45. Smock KJ, Rodgers GM. Laboratory identification of lupus anticoagulants. *Am J Hematol*. 2009;84:440-2, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21417>.
 46. Van Genderen PJ, Michiels JJ. Acquired von Willebrand disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1998;11:319-30, [http://dx.doi.org/10.1016/s0950-3536\(98\)80051-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0950-3536(98)80051-6).
 47. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: Focused for hematologists. *Haematologica*. 2020;105:2032-7, <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2020.255117>.
 48. Shetty S, Kasatkar P, Ghosh K. Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: A concise review. *Eur J Haematol*. 2011;87:99-106, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01636.x>.

49. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 2011;117:6777-85, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-11-297580>.
50. Stoots SA, Lief L, Erkan D. Clinical Insights into diffuse alveolar hemorrhage in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21:56, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-019-0852-7>.
51. Yachoui R, Sehgal R, Amlani B, Goldberg JW. Antiphospholipid antibodies-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:652-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.10.013>.
52. Deane KD, West SG. Antiphospholipid antibodies as a cause of pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: A case series and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:154-65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.05.006>.
53. Cartin-Ceba R, Peikert T, Ashrani A, Keogh K, Wylam ME, Ytterberg S, et al. Primary antiphospholipid syndrome-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:301-10, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22109>.
54. Loza G, Hallo C, Chilibingua B, Hallo A. Alveolar hemorrhage, a rare and life-threatening complication of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Case Rep Rheumatol*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/3284258>.
55. Martínez-Martínez MU, Oostdam DAH, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:27, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-017-0651-y>.