

Diagnóstico, pronóstico y tratamiento del síndrome antifosfolípido

R. CERVERA

Servicio de Enfermedades Autoinmunes.

Hospital Clínic. Barcelona

Introducción

El término *síndrome antifosfolípido* (SAF) se utiliza para describir la asociación de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) con un cuadro clínico de hipercoagulabilidad caracterizado por trombosis de repetición y abortos o pérdidas fetales recurrentes, que a menudo se acompaña de trombocitopenia discreta o moderada. Los AAF son una familia de autoanticuerpos que reconocen varias combinaciones de fosfolípidos, proteínas unidas a fosfolípidos o ambos. De todos ellos, los más estudiados son los anticuerpos anticardiolipina (AAC), el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I^{1,2}.

Epidemiología

El SAF puede presentarse de forma aislada, denominándose *SAF primario*, o bien asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas. También se pueden detectar AAF en otras situaciones, como infecciones, neoplasias o en relación con la toma de fármacos^{3,4}. Más recientemente, se ha descrito un subgrupo de SAF en el que los pacientes desarrollan múltiples trombosis, sobre todo en los vasos de pequeño calibre de diversos órganos, durante un corto espacio de tiempo, que se ha denominado *SAF catastrófico* y que es responsable de una mortalidad de hasta un 30%⁵.

El SAF, al igual que otras enfermedades autoinmunes, es más frecuente en mujeres, con una relación 5:1. Aproximadamente, el 30% de los pacientes con LES presenta AAF y éstos se asocian a trombosis, pérdidas fetales espontáneas y trombocitopenia en un porcentaje aproximado de entre el 30-40%. En pacientes jóvenes con infarto de miocardio se puede observar la presencia de AAF en un 21% de ellos. De igual manera, un porcentaje importante de accidentes cerebrovasculares en personas menores de 40 años se ha asociado a los AAF.

Las formas primaria y asociada a otras enfermedades tienen un espectro clínico prácticamente idéntico, aunque en algún estudio se ha observado en la forma asociada al LES una mayor frecuencia de en-

fermedad valvular cardíaca, anemia hemolítica, neutropenia y concentraciones más bajas de la fracción C4 del complemento⁴.

Clasificación y diagnóstico

Los criterios clasificatorios del SAF fueron establecidos por primera vez en 1998, en la Conferencia Internacional de AAF celebrada en Sapporo (Japón)⁶. Posteriormente, en 2004, se efectuó una revisión de esos criterios durante la Conferencia Internacional de Sydney (Australia) (Tabla 1)⁷. Otras manifestaciones que pueden estar presentes en el SAF tales como trombocitopenia, anemia hemolítica, mielitis transversa, valvulopatía, *livedo reticularis*, corea o migraña, no están incluidas entre los diversos criterios clasificatorios, pero se consideran como manifestaciones asociadas.

Para el diagnóstico del SAF catastrófico se requiere la afectación clínica de al menos tres órganos diferentes en un periodo de días o pocas semanas, junto con la evidencia anatomopatológica de múltiples oclusiones en vasos grandes o pequeños. Recientemente se han establecido unos criterios clasificatorios que se exponen en la Tabla 2⁸. Suelen existir factores precipitantes para el desarrollo de este síndrome, que incluyen infecciones, intervenciones quirúrgicas, suspensión de anticoagulación oral y el uso de fármacos como anticonceptivos orales.

Manifestaciones clínicas

Trombosis de repetición

Las trombosis constituyen la principal complicación del SAF y pueden afectar a vasos de cualquier tamaño, tanto en el territorio arterial como venoso. La característica fundamental de estas trombosis es su recurrencia: más del 50% de los pacientes suelen presentar fenómenos trombóticos recurrentes que, generalmente, se desarrollan en el mismo territorio vascular que el episodio previo^{9,10}.

Tabla 1. Criterios clasificatorios del SAF

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 estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación en la pared vascular.
2. Manifestaciones obstétricas
 - a) Una o más muertes idiopáticas de un feto morfológicamente normal a partir de las 10 semanas de gestación, con una morfología fetal normal confirmada por ecografía o por 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

1. AAC de isotipo IgG o IgM en sangre, presentes a título moderado o alto, en 2 o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas, determinados mediante técnica de ELISA para AAC dependientes de β 2GPI.
2. AL 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) No 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 2GPI de isotipo IgG o IgM en sangre, presentes a título moderado o alto, en 2 o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas, determinados mediante técnica de ELISA.

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

Debe evitarse la clasificación como SAF si entre el episodio clínico y la determinación positiva de los AAF han transcurrido menos de 12 semanas o más de 5 años.

Estos 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...) y de laboratorio (trombocitopenia o anemia hemolítica)

En cuanto a las trombosis venosas, aunque se han descrito en cualquier territorio, las más frecuentes son las que afectan al sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, que pueden acompañarse de tromboembolismo pulmonar. En raras ocasiones la recurrencia de episodios tromboembólicos

puede conducir al desarrollo de hipertensión pulmonar crónica. También pueden aparecer trombosis venosas superficiales en las venas yugulares, subclavias, braquiales, etc.

Las trombosis arteriales más frecuentes son las oclusiones de las arterias intracraneales, que se manifiestan

TABLA 2. Criterios clasificatorios del SAF catastrófico

1. Evidencia clínica de afectación de tres o más órganos, sistemas o tejidos^a.
2. Desarrollo de las manifestaciones simultáneamente o en menos de 1 semana.
3. Confirmación anatomopatológica de la oclusión de los vasos de pequeño calibre en al menos un órgano^b.
4. Confirmación analítica de la presencia de AAF (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina)^c.
 - SAF catastrófico **definitivo**: los 4 criterios.
 - SAF catastrófico probable:
 - Los 4 criterios, excepto afectación de sólo 2 órganos, sistemas o tejidos.
 - Los 4 criterios, excepto la confirmación en una segunda determinación de la presencia de los AAF al menos 6 semanas después, debido a la muerte prematura del paciente.
 - Criterios 1, 2 y 4.
 - Criterios 1, 3 y 4 y el desarrollo de la tercera trombosis después de la primera semana pero antes de un mes, pese a anticoagulación.

^a Generalmente, evidencia clínica de trombosis, confirmada por técnicas de imagen cuando sea apropiado. La afectación renal se define por un incremento del 50% en la creatinina sérica, hipertensión grave (> 180/100 mmHg) o proteinuria (> 500 mg/24 horas).

^b Para la confirmación anatomopatológica, deben estar presentes signos de trombosis, aunque en ocasiones puede coexistir una vasculitis.

^c Si el paciente no ha sido diagnosticado previamente de SAF, la confirmación analítica requiere que la presencia de AAF sea detectada en dos o más ocasiones, separadas al menos 6 semanas (no necesariamente en el momento de la trombosis), según los criterios preliminares para la clasificación de SAF definitivo.

como accidentes isquémicos transitorios o accidentes vasculares cerebrales establecidos. Ocasionalmente, estas trombosis cerebrales se asocian a *livedo reticularis* e hipertensión arterial (síndrome de Sneddon). La recurrencia de estas trombosis puede conducir a una demencia multiinfartica. Otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípicos son corea, epilepsia, migraña y mielitis transversa. Además de la afectación cerebral, las trombosis arteriales pueden también ocurrir en cualquier otro órgano del cuerpo.

Las manifestaciones cardíacas del SAF son variables e incluyen alteración miocárdica secundaria a la oclusión trombótica de las arterias intramiocárdicas, formación de trombos intracardiacos, enfermedad coronaria y valvulopatía. De todas ellas, la más frecuente es la alteración valvular, con una prevalencia superior al 30%. La válvula más afectada es la mitral seguida de la aórtica. Suele provocar una insuficiencia valvular y la lesión oscila entre el engrosamiento de las valvas y la formación de verrugas (endocarditis trombótica no bacteriana o de Libman-Sacks). La afectación valvular puede asociarse a isquemia cerebral secundaria a fenómenos cardioembólicos.

Las manifestaciones renales también son principalmente de naturaleza trombótica. El espectro clínico incluye la presencia de lesiones de la arteria renal o alguna de sus ramas, infartos renales, trombosis de las venas renales o lesiones vasculares intrarrenales caracterizadas por una microangiopatía trombótica renal.

Las manifestaciones digestivas son infrecuentes. Se han descrito episodios de isquemia intestinal, infartos hepáticos y esplénicos, trombosis del eje esplenoportal e, incluso, trombosis de las venas suprahepáticas. Actualmente, el SAF es considerado como una de las causas más frecuentes de síndrome de Budd-Chiari y de hiperplasia nodular regenerativa hepática.

La afectación ocular incluye la trombosis de la vena central o de la arteria central de la retina y la neuropatía óptica.

Las manifestaciones cutáneas que se han descrito son muy variadas e incluyen *livedo reticularis*, vasculitis necrotizante, úlceras y nódulos cutáneos, tromboflebitis, necrosis y gangrena cutánea, hemorragias subungueales “en astilla”, equimosis y púrpura.

Alteraciones hematológicas

Las alteraciones hematológicas fundamentales asociadas a los AAF son la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmune.

La prevalencia de la trombocitopenia en el SAF es superior al 20%, suele ser ligera o moderada y no requiere habitualmente tratamiento. En ocasiones puede ser la manifestación inicial del síndrome.

Ciertos pacientes con AAF pueden también desarrollar anemia hemolítica con prueba de Coombs directo positivo, anemia hemolítica microangiopática con presencia de esquistocitos en sangre periférica u, ocasionalmente, coagulación intravascular diseminada.

Complicaciones obstétricas

Las complicaciones obstétricas son frecuentes en el SAF. Los AAF son actualmente una de las principales causas conocidas de abortos de repetición, con una prevalencia aproximada del 10% entre mujeres no seleccionadas con antecedentes de abortos previos. Un estudio analizó la incidencia de pérdidas embrio-fetales en mujeres con abortos previos, comparando aquellas que tenían AAF con las que no los presentaban: esta incidencia fue del 90% para las mujeres con AAF positivos y del 34% para las que eran negativas. En la mayoría de las series se ha constatado un porcentaje de embarazos a término inferior al 20% antes del diagnóstico del SAF y, en consecuencia, sin ningún tipo de tratamiento profiláctico. Estas pérdidas pueden ocurrir en cualquier momento a lo largo del embarazo y, aunque son más frecuentes en el primer trimestre, parece que la muerte fetal es más específica del SAF. Otras complicaciones obstétricas asociadas son retraso en el crecimiento intrauterino, preeclampsia, prematuridad y sufrimiento fetal.

Tratamiento

El tratamiento óptimo de los pacientes con SAF es controvertido y está en continua revisión, debido a que el número reducido de pacientes dificulta la elaboración de estudios prospectivos adecuados que permitan obtener conclusiones definitivas. Aunque parece clara la asociación entre la presencia de AAF y trombosis, la actitud terapéutica no debe ir dirigida a la eliminación o reducción de los niveles de estos anticuerpos con terapias inmunodepresoras (recambios plasmáticos, ciclofosfamida o gammaglobulinas intravenosas), ya que no existe una clara correlación entre las concentraciones de los AAF y los episodios trombóticos. Por ello, el tratamiento de estos pacientes debe basarse en el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

1. Eliminación de factores de riesgo. En pacientes con AAF deben ser reducidos o eliminados aquellos factores adicionales de riesgo vascular, tales como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo o uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos. También hay que tener un cuidado especial con los pacientes posoperados o

encamados, efectuando una adecuada profilaxis de las trombosis venosas mediante la administración de heparina subcutánea.

2. **Profilaxis en individuos asintomáticos.** Aunque es un tema controvertido, en aquellos pacientes con AL persistentemente positivo o títulos altos de AAC de isotipo IgG pero sin historia de trombosis, parece prudente aconsejar un tratamiento profiláctico con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg/día).
3. **Tratamiento de las trombosis.** El tratamiento es el mismo que en la población general con fenómenos trombóticos. Se inicia de inmediato heparina endovenosa o de bajo peso molecular y, posteriormente, se mantiene la anticoagulación oral con cumarínicos. Sin embargo, debido a la alta frecuencia de recurrencia de las trombosis en el SAF, la anticoagulación debe mantenerse durante largos periodos de tiempo e incluso de por vida¹¹. Si bien la intensidad de la anticoagulación es motivo de polémica, se recomienda mantener un INR al menos entre 2-3, dado el mayor riesgo de hemorragia con INR por encima de 3. El AAS solo a bajas dosis no previene el riesgo de una trombosis recurrente.
4. **Tratamiento del SAF catastrófico.** Debido a su elevada mortalidad, es aconsejable instaurar de forma precoz una anticoagulación con heparina e intentar reducir los niveles de AAF con recambios plasmáticos o gammaglobulinas endovenosas¹³. El uso de recambios plasmáticos se deriva de su probada eficacia en la púrpura trombótica trombocitopénica y en el síndrome hemolítico urémico. Asimismo, deben administrarse dosis altas de glucocorticoides para tratar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que generalmente acompaña a este síndrome catastrófico. Además, se debe abordar cualquier posible factor desencadenante con el uso temprano de los antibióticos cuando se sospeche de alguna infección o tras la amputación de cualquier órgano necrosado y poner extremo cuidado en los pacientes con SAF que deben someterse a una intervención quirúrgica o a un procedimiento invasivo.
5. **Profilaxis de los abortos y las pérdidas fetales.** El embarazo en una mujer con AAF debe ser considerado de alto riesgo y ser sometido a una estrecha vigilancia. Hay que efectuar un seguimiento del crecimiento fetal y del flujo de la arteria umbilical para detectar precozmente anomalías en la circulación uteroplacentaria. El porcentaje de abortos o pérdidas fetales en pacientes con AAF sin tratamiento profiláctico es elevado, superior al 80%. Con la administración de tratamiento profiláctico se ha conseguido mejorar notablemente el porcentaje de embarazos con éxito,

que es superior al 70% según las series, aunque hay una alta incidencia de complicaciones fetales y obstétricas. El AAS a dosis bajas (75-100 mg/día), desde el momento de la concepción y a lo largo de 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 aquellos casos en que la administración aislada de AAS no haya sido efectiva¹³. La prednisona ha demostrado ser mucho menos eficaz y su administración a dosis altas se asocia a una elevada morbilidad materna. Su administración debe responder a razones no obstétricas, como una intensa trombocitopenia. En los casos en los que sea necesaria su administración es preferible utilizar dosis bajas (<30 mg/día) para evitar complicaciones. Si la mujer tiene antecedentes de trombosis y estaba anticoagulada con cumarínicos, éstos deben ser suspendidos por su potencial teratogenicidad y sustituidos por heparina de bajo peso molecular administrada por vía subcutánea a dosis terapéuticas. En los casos en los que han fracasado las pautas anteriores se puede intentar de forma individualizada la administración de gammaglobulinas endovenosas (0,4 g/kg/día durante 5 días o 1 g/kg en dosis única que se repiten mensualmente).

6. **Tratamiento de la trombocitopenia.** La trombocitopenia asociada a la presencia de AAF suele ser moderada (normalmente, la cifra de plaquetas es superior a 50.000/ μ L) y no requiere tratamiento. Si es intensa, el tratamiento con prednisona suele ser efectivo. Otras alternativas son las gammaglobulinas endovenosas, el danazol o, incluso, la esplenectomía. Recientemente, el uso de rituximab se ha mostrado eficaz en casos refractarios.

Consideraciones finales

En conclusión, en los últimos años hemos venido asistiendo a la eclosión de importantes avances en los aspectos clínicos y epidemiológicos del SAF. Sin embargo, todavía es preciso profundizar mucho más en los mecanismos etiopatogénicos de este síndrome, sin cuyo conocimiento no podremos indicar un tratamiento etiológico resolutivo.

Bibliografía

1. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. Br Med J 1983; 287: 1088-9.

2. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y (eds.) The antiphospholipid syndrome II-Autoimmune Thrombosis. Amsterdam: Elsevier; 2002.
3. Petri M. Classification and epidemiology of the antiphospholipid syndrome. En: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y (eds.). The antiphospholipid syndrome II-Autoimmune Thrombosis. Amsterdam: Elsevier; 2002. p. 11-20.
4. 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 131 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
5. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome [editorial]. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.
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. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Levine JS, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
11. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
12. Balash J, Carmona F, López-Soto A, et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8: 2234-9.
13. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, 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.
14. Rai R, Cohen H, Dave, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314: 253-7.