

Síndrome antifosfolípido, estado actual

J. E. ALONSO SANTOR, L. INGLADA GALIANA, G. PÉREZ PAREDES

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME, AN UPDATE

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido afecta al campo de la práctica médica de varias especialidades; es un estado de hipercoagulabilidad mediado por anticuerpos caracterizado por episodios de tromboembolismos arteriales y venosos, su frecuencia en pacientes que sufren un episodio de tromboembolismo venoso oscila entre un 14 a un 45%. Los criterios clásicos incluyen la presencia de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico, las complicaciones trombóticas y los abortos espontáneos. Otras manifestaciones frecuentes incluyen la livedo reticularis, trombocitopenia, enfermedad valvular cardíaca, nefropatía con insuficiencia renal, hipertensión y proteinuria. Se aconseja un tratamiento anticoagulante prolongado después del primer episodio trombótico, en caso de que ocurra un tromboembolismo venoso, se recomienda mantener el INR entre 2 y 3, por el contrario existen menos datos referentes al tratamiento en caso de que la afectación sea arterial en cuyo caso se aconseja el uso de aspirina y/o warfarina manteniendo niveles más altos de INR. En caso que se presenten episodios tromboembólicos recurrentes de tromboembolismo algunos pacientes se pueden beneficiar del tratamiento con inmunosupresores, y en cualquier caso se debe de realizar un estudio que valore la existencia de factores protrombóticos.

PALABRAS CLAVE: Síndrome antifosfolípido. Anticuerpos anticardiolipina. Abortos espontáneos. Trombosis. Anticoagulante lúpico. Trombofilia adquirida.

Alonso Santor JE, Inglada Galiana L, Pérez Paredes G. Síndrome Antifosfolípido, estado actual. An Med Interna (Madrid) 2007; 24: 242-248.

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome is an antibody mediated hypercoagulable state characterized by recurrent venous and arterial thromboembolic events. Several studies have determined that the frequency of antiphospholipid syndrome in patients presenting with a venous thromboembolic event is between 4% and 14%. Classical criteria include the presence of anticardiolipin antibody or lupus anticoagulant with typical complications of thrombosis or pregnancy loss. Other common associated manifestations include livedo reticularis, thrombocytopenia, valvular heart disease, and nephropathy with renal insufficiency, hypertension and proteinuria. Because of the high risk for recurrent thromboembolism in these patients, current recommendations suggest a longer, potentially lifelong, course of antithrombotic therapy following an initial event. For an initial venous thromboembolic event, a target INR of 2.0 to 3.0 is supported by two prospective, randomized clinical trials. In contrast, relatively limited data exist for an initial arterial thromboembolic event in patients who have the antiphospholipid syndrome, and therapeutic recommendations range from aspirin to warfarin with a high target INR. Recurrent thromboembolic events can be extremely difficult to treat, and some patients may benefit from the addition of immunosuppressive therapies. It is very important to evaluate in this setting additional, coincident prothrombotic risk factors.

KEY WORDS: Antiphospholipid syndrome. Anticardiolipin antibodies. Recurrent pregnancy loss. Thrombosis. Lupus anticoagulant. Acquired thrombophilia.

DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SAF

El síndrome antifosfolípido (SAF), descrito en 1983 (1), se definió como una tríada compuesta por trombosis venosas/arteriales, de pequeño vaso, morbilidad en los embarazos (fundamentalmente, abortos, pérdidas fetales recurrentes y prematuridad) y alteraciones hematológicas (trombocitopenia y anemia hemolítica), asociadas por un título elevado de anticuerpos antifosfolípido (AFL), anticoagulante tipo lupus (AL) y/o anticuerpos anticardiolipina (aCL). Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes (SAF secundario) o no (SAF primario).

Los criterios para incluir a un paciente dentro de este síndrome han ido variando a lo largo del tiempo, y en la actualidad, todavía están siendo sometidos a una revisión crítica. De este modo, en el 9º Simposio Internacional sobre SAF se han añadido nuevas categorías para definirlo (Tours, 2000), tales como “probable” y “posible”, basándose en ciertas características clínicas y de laboratorio (tales como livedo reticularis o trombocitopenia), las cuales, si bien en anteriores criterios de clasificación del síndrome (Saporo, 1998) no se contemplaban, se ha comprobado que se presentan con más frecuencia en estos pacientes (2-4).

En las tablas I y II quedan reflejados estos criterios (4,5). Es necesario tener presente que los criterios para un “caso

TABLA I

CRITERIOS CLASIFICATORIOS DEL SAF (5)

1. *Criterios clínicos*

–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*

- 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
- 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
- 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

3. *Criterios de laboratorio*

- AAC de isotipo IgG y/o IgM en sangre, presentes a título moderado o alto, en dos o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas, determinadas mediante técnica de ELISA para AAC dependientes de β 2GPI
- AL presente en plasma en 2 o más ocasiones separadas al menos 12 semanas, determinados de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia:
 - Prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos demostrada con las pruebas de cribaje, por ejemplo el tiempo de protromboplastina parcial activada, tiempo de caolín, tiempo de Russel, tiempo de protrombina diluido o tiempo de textarina
 - No corrección de la prolongación del tiempo de coagulación en las pruebas de cribaje al añadirle plasma pobre en plaquetas
 - Acortamiento o corrección de la prolongación del tiempo de coagulación en las pruebas de cribaje al añadirle fosfolípidos.
 - Exclusión de otras coagulopatías, como el inhibidor del factor VIII o la heparina

4. *Anticuerpos anti- β 2GPI de isotipo IgG y/o IgM en sangre, presentes a título moderado o alto, es 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 AAC 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 y/o anemia hemolítica)

TABLA II

CRITERIOS MENORES DE SAF (4)

Dos abortos espontáneos consecutivos antes de la décima semana de gestación (con exclusión de otras causas)

Ataque isquémico transitorio

Trombocitopenia

Anemia hemolítica autoinmune

Corea

Mielopatía transversa

Anomalía valvular no reumática (engrosamiento o vegetación)

Livedo reticularis

Úlceras en piernas

Hemorragia adrenal bilateral

Historia familiar de LES o SAF

Convulsiones de causa no filiada

Hipertensión pulmonar primaria

Neuropatía

Oclusión vascular catastrófica

Fracaso renal

Hipertensión arterial severa

Criterios de laboratorio

Anti- β 2GPI

IgA aCL

Falsos positivos a sífilis

Anticuerpos antimitocondriales (M5), fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolamina

Antiprotrombina

Anti LDL oxidadas

Señal T2 hiperintensa en RMN cerebral

Concluimos

Definitivo (sapporo), 1 o más criterios clínicos mayores y 1 o más criterios menores de laboratorio

Probable, 1 o más criterios clínicos mayores y 1 o más criterios menores de laboratorio o BIEN 2 o más criterios menores y 1 o más criterios mayores de laboratorio

Posible, 1 o más criterios menores clínicos y 1 o más criterios mayores de laboratorio

definido” han sido desarrollados con motivos de investigación, y, por lo tanto, puede haber pacientes afectados de SAF con presentaciones atípicas, que no cumplan completamente dichos criterios. De hecho, estos criterios han sido evaluados (6), y han mostrado tener una sensibilidad del 71%, con una especificidad del 98%, lo cual significa que las exigencias para la inclusión son elevadas, debido a que probablemente sean criterios elegidos para seleccionar grupos homogéneos de pacientes para estudios clínicos y terapéuticos.

Algunos autores han comenzado a usar el término “SAF seronegativo” (5,6), para referirse, al igual que ocurre en el lupus eritematoso sistémico (LES), a aquellos raros casos en los que, descartando previamente otras causas de trombofilia (tales como déficit de Prot C o Prot S, mutación del factor V...), exista una elevada sospecha clínica de SAF (p. ej. presencia de livedo reticularis, trastornos de memoria, etc.),

pero en los que la determinación plasmática de los AFL resulte negativa.

CARACTERÍSTICAS Y DETERMINACIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Los únicos AFL incluidos en los criterios de clasificación internacionales para definir un SAF son el AL, detectado mediante test de coagulación estandarizados, y los aCL. Aunque se han realizado muchos trabajos al respecto, todavía no hay pruebas inmunoenzimométricas completamente estandarizadas para detectar y cuantificar los aCL.

La prevalencia de AL y/o aCL en la población general oscila entre el 3-5% dependiendo del tipo de anticuerpo estudiado y la edad (7,8); sin embargo, no se produce trombosis en todos los individuos. En pacientes diagnosticados de SAF la detección aislada del aCL está presente en un 80% de estos pacientes, y la del AL en un 20%, la detección de ambos se da en un 60%.

La producción y la detección de estos anticuerpos pueden producirse en el contexto de algunos tratamientos (tales como los anti-TNF- α), en determinadas infecciones, y asociado a procesos malignos (9,10). Dado que se pueden detectar en una gran variedad de situaciones clínicas, es necesario que se realice una confirmación de la positividad de los AFL, por lo menos con un intervalo de 6 semanas de separación, aunque algunos autores han sugerido que este tiempo pudiera ser insuficiente, ya que en determinadas infecciones, la detección de los Anticuerpos AFL pueden perdurar hasta varios meses (11).

Los ACL se pueden detectar usando tests inmunológicos (radioinmunoensayo y ELISA), los cuales nos permiten cuantificar el título de anticuerpos. Solamente los títulos altos (Tabla I) se consideran significativos, aunque realmente el título de estos no permite predecir sus efectos patógenos. Muchos estudios demuestran que los anticuerpos dirigidos contra la beta-2 glicoproteína I (β 2-GP I) - una proteína plasmática muy glucosilada que se cree que tiene propiedades anticoagulantes, está compuesta de 226 aminoácidos con un peso molecular de 50 kDa, tiene 5 dominios SRC (*short consensus repeat superfamily*), el dominio 5 ha sido caracterizado como el sitio de unión a los fosfolípidos, los AFL se unen a la β 2-GP I por los dominios I y II y el resultado de esta unión incrementa la afinidad de esta proteína por los fosfolípidos de membrana - son unos de los anticuerpos predominantemente detectados como aCL en pacientes con SAF (12). Hay otras proteínas unidas a fosfolípidos que pueden tener un papel similar, como la proteína C, la proteína S, la anexina V y la protrombina. Con las técnicas antes mencionadas, y usando β 2-GP I como cofactor se pueden detectar anticuerpos de los isotipos IgG, IgM, e IgA, aunque son los dos primeros, los reconocidos en los criterios de clasificación de Sapporo.

El AL son inmunoglobulinas que se comportan como inhibidores adquiridos de la coagulación. La detección se basa en un proceso que consta de 4 pasos (13): el 1º es la demostración de la prolongación de un test de coagulación dependiente de fosfolípidos, tales como el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA), el test de Russell o el tiempo de coagulación. La sensibilidad del test puede mejorarse disminuyendo la cantidad de fosfolípido (14); seguidamente, hay que demostrar que la prolongación del test usado se mantiene al añadir plasma de un sujeto sano. Posteriormente, se debe añadir concen-

traciones altas de fosfolípidos y corregirse el test, hecho que diferencia al AL de otros inhibidores de la coagulación; y, finalmente, se deben descartar otras coagulopatías.

La relación entre la presencia de AL y aCL y los fenómenos tromboticos todavía no está suficientemente clara. Una revisión reciente (15) muestra que AL es un factor de riesgo importante para la trombosis (independientemente del tipo, lugar y asociación con LES), alcanzando una odds ratio de entre 5-16 veces más alta que los controles. De todos modos, la falta de una referencia de control aceptada internacionalmente, puede artefactar estos resultados.

El hecho de que, por una parte, no haya disponibilidad de un test estandarizado para la detección de los anticuerpos frente a β 2-GP I, y por otro lado, que se encuentren generalmente asociados a la presencia de AL y/o aCL, son motivo de que los anticuerpos frente a β 2-GP I no se consideren marcadores biológicos del SAF. Posiblemente, en un futuro, cuando se desarrollen tests estandarizados para detectar dichos anticuerpos, se añadan a los criterios diagnósticos del SAF. Se sabe que en el suero de un paciente sano, se pueden detectar niveles de anticuerpos naturales que se pueden unir a la β 2-GP I, por lo tanto, dichos anticuerpos solo deben considerarse patológicos por encima de un determinado nivel de corte. De todos modos, la presencia de estos anticuerpos tienen una fuerte correlación con fenómenos tromboticos, así como con otras características clínicas del SAF (16). Es infrecuente la detección aislada de estos anticuerpos en pacientes con SAF y algunos autores han puesto de manifiesto que la detección sistemática no identifica a ningún paciente con SAF entre aquellos con abortos de repetición o muertes fetales que no tienen los aCL (17).

Se han estudiado otros anticuerpos que aparecen asociados a las manifestaciones clínicas del SAF, tales como anticuerpos antiproteína S (18), anti-factor VII/factor VIIa (19), anti factor XII (18) o antiprotrombina, pero se necesitan estudios más amplios para determinar la verdadera utilidad de su detección y el diagnóstico de estos anticuerpos en el SAF.

ETIOPATOGENIA

El origen de la autoinmunidad todavía no está suficientemente aclarado (19). Sabemos que la presencia de cierto grado de autorreactividad es fisiológicamente necesaria para el equilibrio y el correcto funcionamiento del sistema inmunitario (22). La autotolerancia en los linfocitos tiene lugar cuando la exposición al antígeno es crónica (23), pudiéndose perder en dos situaciones determinadas: o bien cuando los linfocitos pierden los mecanismos de tolerancia, incrementándose la producción natural de autoanticuerpos (los cuales generalmente son de moderada afinidad); o bien, cuando se produce una exposición repentina a un determinado antígeno nuevo, con un estímulo simultáneo, dando lugar a la producción de autoanticuerpos, por una reacción cruzada, dirigidos contra determinadas estructuras del huésped, debido a la similitud molecular existente. Este último mecanismo ha despertado interés en varios grupos de investigadores, que han descubierto que una similitud molecular entre patógenos comunes y la β 2-GPI puede ser uno de los principales desencadenantes de la producción de AFL (24-26), que en algunos casos puede acompañarse de manifestaciones clínicas de SAF. Una revisión reciente (27) nos muestra que las infecciones más frecuentemente asociadas a SAF son las infecciones cutáneas, las

causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C, neumonías e infecciones del tracto urinario.

De cualquier manera, hay un consenso generalizado en el hecho de que las enfermedades autoinmunes tienen una etiología multifactorial, estando implicados factores ambientales y genéticos, y el SAF no es la excepción. Hay estudios que muestran una base genética para padecer la enfermedad en familias con el SAF sugiriendo un modelo de herencia autosómica dominante. Los estudios del sistema HLA sugieren asociación con los alelos DR7, DR4, DRw53, DQw7, y C4 nulo.

Hasta el momento, únicamente sabemos por modelos de experimentación con animales, que los AFL favorecen la formación de trombos *in vivo* (28,29), la activación de células endoteliales, y abortos espontáneos en ratones. Por lo tanto, hasta el momento, no se ha podido demostrar una relación causal directa entre los anticuerpos AFL y las manifestaciones clínicas del SAF. Algunas investigaciones recientes demuestran que la activación del complemento (concretamente C3 y C5) es necesaria para que se produzcan los fenómenos trombóticos y los abortos mediados por AFL (30), mecanismo que podría ser contrarrestado por la heparina (31). Además, algunos investigadores han demostrado que los anticuerpos AFL favorecen la activación y agregación plaquetaria *in vitro* (32).

Dada la heterogeneidad de los anticuerpos existentes, así como del amplio espectro de manifestaciones clínicas que se pueden ver en este síndrome, es posible que los mecanismos responsables sean también diversos:

Algunos autores han descrito un incremento de producción de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1, selectina-E) como condición necesaria para la interacción de los leucocitos con el epitelio así como para la formación de trombos; en experimentos con ratones (33). Cho y cols. (34) describen el papel de la proteína quimiotáctica monocítica (MCP-1) como facilitadora de dicha interacción.

Otro mecanismo propuesto es la interacción entre los AFL y otros mecanismos anticoagulantes, tales como la anexina V (35) o la proteína C (36). En concreto, la anexina V tiene un papel trombomodulador, puesto que cubre las membranas fosfolipídicas de las células placentarias y del endotelio vascular, bloqueando la capacidad de los fosfolípidos para participar en las reacciones de la coagulación (37). Se ha demostrado que *in vitro* los AFL pueden desplazar esta molécula de la bicapa fosfolipídica, y se ha sugerido que *in vivo* podrían ser responsables de la trombogénesis por este motivo.

Hay datos indirectos en estudios con animales que apoyan la hipótesis de que los AFL aceleran el desarrollo de la placa de ateroma (38) favoreciendo este hecho la predisposición a la trombosis; pero, recientemente, la observación de que los anticuerpos AFL presentan una reacción cruzada con las LDL oxidadas, y de que, en algunos modelos animales, la infusión de determinados subtipos de dichos anticuerpos protege de la formación de placa ateromatosa (39), ha despertado cierta controversia sobre esta teoría. Finalmente, algunos estudios han demostrado que los AFL pueden favorecer la activación y la agregación plaquetaria *in vitro*.

La metaloproteasa ADAMTS-13 rompe la unión existente entre los residuos de tirosina-1605 y metionina-1606 del factor de von Willebrand, su disminución congénita o adquirida por anticuerpos determina la aparición en plasma de múltiplos de dicho factor, con una elevada capacidad trombogénica al reaccionar con las glicoproteínas plaquetarias y la matriz subendotelial y por lo tanto desaencadenando la formación

intravascular de trombos que ocluyen la luz de los vasos. Esta metaloproteasa se ha involucrado como causante de la púrpura trombótica trombocitopénica, asimismo se han detectado niveles bajos de ADAMTS-13 en enfermedades del tejido conectivo y se ha observado que el SAF primario se suma a la lista de enfermedades autoinmunes que pueden complicarse con púrpura trombótica trombocitopénica (40,41).

CLÍNICA

El SAF es una entidad que clásicamente se asocia a episodios de trombosis tanto arteriales como venosas, así como a morbilidad durante el embarazo, tal como abortos espontáneos de repetición durante en el primer trimestre, muerte fetal tras la 10ª semana de gestación, y nacimientos prematuros debidos a preeclampsia o insuficiencia placentaria.

El SAF es una de las escasas trombofilias cuyas consecuencias pueden afectar tanto al territorio arterial como al venoso. Otras entidades en las que ocurre esto son algunos trastornos mieloproliferativos (enfermedad de Waldenström, Policitemia Vera), homocisteinemia, disfibrinogenemias, etc.

Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales, siendo en las primeras la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores la localización más frecuente. Los vasos cerebrales son los que se afectan con más frecuencia en el caso de las trombosis arteriales. Algunos autores han encontrado alguna relación entre el lugar donde se produce la trombosis y el tipo de anticuerpos AFL que se detecta. La TVP y el embolismo pulmonar son más frecuente en pacientes con AL, mientras que las arterias coronarias, cerebrales, y periféricas se asocian con más frecuencia a títulos altos de IgG ó IgM de aCL (42).

La recurrencia es un hecho frecuente en pacientes con SAF que no reciben tratamiento. Además esta recurrencia suele darse en el mismo territorio en donde tuvo lugar el primer episodio (43).

Se han analizado en una gran cohorte, las principales características clínicas de 1000 pacientes con SAF, obteniéndose los siguientes resultados dentro de las categorías aceptadas en los criterios de Sapporo: TVP (38,9%), ictus establecido (19,8%), tromboembolismo pulmonar (14,1%), tromboflebitis superficial en las piernas (11,7%), accidente isquémico transitorio (11,1%). Otras manifestaciones no incluidas como suficientes para satisfacer los criterios fueron: trombocitopenia (29,6%), livedo reticularis (24,1%), lesiones valvulares cardíacas (14,3%), anemia hemolítica (9,7%), epilepsia (7%) entre otras (44). Un 0,8 % de los pacientes en dicho estudio, desarrollaron el SAF catastrófico, con afectación multiorgánica, que se define como la afectación simultánea o en menos de una semana, de tres o más órganos, sistemas o tejidos, confirmándose la oclusión vascular histopatológicamente, y confirmándose la presencia de AFL (Tabla III).

En cuanto a la patología en el embarazo, se han descrito pérdidas fetales prematuras (35,4% de los embarazos), pérdidas fetales tardías (16,9%), y nacimientos prematuros (10,6% de los nacidos vivos). Es interesante aclarar que el SAF es causa de pérdidas tempranas recurrentes (3 ó más), pero no de pérdidas tempranas esporádicas, que ocurren en la población normal, y que normalmente se deben a causas genéticas. La muerte fetal (después de la 10 semana), es más específico de el SAF, mientras que es muy raro en la población normal.

TABLA III

CRITERIOS DE SAF CATASTRÓFICO (5)

1. Evidencia clínica de afección 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 (AL o AAC) (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 pero antes de un mes, pese a anticoagulación
- (a) Generalmente, evidencia clínica de trombosis, confirmada por técnicas de imagen cuando sea apropiado. La afección renal se define por un incremento del 50% en la creatinina sérica, hipertensión grave (> 180/100 mm Hg) y/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 12 semanas (no necesariamente en el momento de la trombosis), según los criterios preliminares para la clasificación de SAF definitivo.

Como complicaciones maternas del embarazo destacan la pre-eclampsia (9,5% de embarazadas) y eclampsia (4,4%). Recientemente se ha descrito el síndrome HELLP (hemólisis, elevación enzimas hepáticas y plaquetopenia) como forma de manifestación del SAF (45).

Realmente, la cantidad de síntomas que se han descrito asociadas al SAF, es inmensa, pudiendo afectar a prácticamente todos los órganos y sistemas. Sus consecuencias pueden motivar incluso que la forma de presentación sea como fiebre de origen desconocido (46). Una de las manifestaciones que últimamente ha suscitado más interés no sólo por la incapacidad que puede llegar a producir, sino también por la potencial mejoría que se puede alcanzar con el tratamiento adecuado, es un síndrome similar a la esclerosis múltiple, no sólo clínicamente, sino también por los hallazgos en la resonancia magnética nuclear. Algunos autores recomiendan evaluar, en aquellos pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple, sobre todo aquéllos con presentaciones atípicas, con

historial previo de trombosis o abortos, trombocitopenia o lupus, y que además tengan positividad para AL o niveles medios a altos de aCL, la posibilidad de tener SAF, y poner un tratamiento de prueba con anticoagulación, a fin de valorar si existe mejoría clínica (47).

Recientemente, se ha descrito una serie de pacientes con SAF secundario que presentan fracturas metatarsianas atraumáticas, en las que el mecanismo posible podrían ser microinfartos óseos (48).

También se ha descrito una mayor incidencia de estenosis de arteria renal entre pacientes con SAF hipertensos, llegando a demostrar hasta en un 26% de una serie de 77 pacientes mediante el uso de pruebas de imagen (49). Estos resultados deben hacer pensar al médico en esta entidad, sobre todo en aquellos pacientes con SAF en los que el control de la tensión arterial sea difícil. Los mismos autores concluyen que la anticoagulación (INR > 3) puede contribuir favorablemente al control de la TA en dicho contexto (50).

TRATAMIENTO

Para hablar del tratamiento es necesario distinguir diversas situaciones que se pueden presentar en la clínica. Para empezar por lo más sencillo, la profilaxis primaria, es decir, aquellos pacientes en los que se ha detectado eventualmente la presencia y la confirmación de títulos medios o altos de aCL, y/o positividad para AL, sin historial previo de trombosis, se recomienda por varios autores (51). Ante la carencia de grandes estudios prospectivos que demuestren el beneficio de administrar dosis bajas de aspirina en estos casos, los escasos efectos secundarios y el potencial beneficio de esta medida, hacen razonable y recomendable su aplicación. El uso concomitante de hidroxilcloroquina también puede ser útil por sus ligeras propiedades antitrombóticas, sobre todo en pacientes con lupus eritematoso sistémico y AFL sin historial de trombosis, aunque tampoco hay estudios amplios y prospectivos que confirmen esta observación. En el caso de alergia a la aspirina, puede considerarse el uso de clopidogrel.

Si hablamos de profilaxis primaria, no nos podemos olvidar de intentar corregir y, si es factible, evitar, aquellos hábitos y factores que predispongan a trombosis, tales como el tabaco, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, los anticonceptivos orales con estrógenos, la terapia hormonal sustitutiva, etc.

En el caso de que se produzca un episodio de trombosis, hablaríamos de profilaxis secundaria, y dependería ya de la localización (arterial o venosa) así como de las circunstancias acompañantes. En general, el manejo inicial está basado en el empleo de sustancias anticoagulantes como la heparina y la warfarina o acenocumarol.

Cuando hablamos de tromboembolismo venoso (lo más frecuente en la clínica), el manejo inicial es el mismo que cuando se desconoce la causa, es decir, heparina inicialmente, continuada con warfarina/acenocumarol, intentando alcanzar un INR entre 2-3 (52). Aunque en un principio, algunos autores eran partidarios de un régimen más agresivo (INR 3-4), un estudio prospectivo apoya la recomendación previa (tras un único episodio) al demostrar que el número de recurrencias entre las dos pautas de anticoagulación es el mismo (53). El tiempo que se debe mantener este tratamiento no está apoyado por ningún estudio prospectivo a largo plazo. Algunos autores recomiendan mantener esa pauta de anticoagulación durante un mínimo de 6 meses

(54). Cuando se produce recurrencia en un paciente ya anticoagulado (hecho poco frecuente), las opciones que quedan son aumentar la intensidad de la anticoagulación (INR 3-4) y/o añadir AAS, aplicando este régimen a largo plazo.

En el caso de un episodio inicial de trombosis arterial, no existen grandes estudios prospectivos que apoyen un tratamiento óptimo. Generalmente, y sobre todo en pacientes con títulos moderados o altos de aCL y/o AL, dado el alto riesgo de recurrencia que se observa, incluso bajo tratamiento con warfarina/acenocumarol (generalmente con INR 2-3), y la frecuencia de secuelas permanentes, muchos optan por administrar dichos fármacos hasta alcanzar un INR 3-4. La intensidad de la anticoagulación oral debe ser considerada teniendo en cuenta el riesgo de sangrado y de trombosis que tiene cada paciente individualmente. En aquellos pacientes con SAF, a los que se les hace una resonancia magnética cerebral por cualquier otro motivo, y a los que, casualmente se les detectan anomalías vasculares, deben ser tratados con AAS y/o warfarina/acenocumarol (INR 2-3), dado el riesgo incrementado que tienen de padecer un episodio mayor de isquemia cerebral o demencia vascular (51).

En el caso de SAF catastrófico, no existe un tratamiento estandarizado, puesto que, dada la escasa prevalencia de esta situación, no hay estudios prospectivos que orienten sobre cuáles serían las medidas óptimas para tratar a estos pacientes. Generalmente, y a pesar del tratamiento, la mortalidad es muy alta, llegando a superar el 50% (55). Un consenso internacional reciente (56) apoya tomar las siguientes medidas: tratar cualquier factor desencadenante identificado (infecciones, neoplasias, complicaciones obstétricas, anticonceptivos orales...) (57); una alerta y un manejo perioperatorio adecuado de estos pacientes; prevenir y tratar cualquier suceso trombotico. Las opciones terapéuticas más frecuentemente usadas son anticoagulación, corticosteroides, plasmáferesis, inmunoglobulinas intravenosas, y, si hay asociación con un brote de lupus, ciclofosfamida.

Las recomendaciones en el manejo del SAF obstétrico ha sido revisado recientemente por varios autores, con las siguientes conclusiones. Las mujeres embarazadas que reúnen exclusivamente los criterios de SAF obstétrico (indicación obstétrica) deben recibir dosis bajas (75-100 mg) de AAS antes de la concepción o inmediatamente tras obtener un test de embarazo positivo, así como heparina subcutánea en dosis bajas (5.000 UI/12

horas). Aquellas mujeres recibiendo ya AAS, pero sin anticoagulantes orales, y con antecedentes de trombosis, la dosis de heparina debe individualizarse, observando las circunstancias en las que ocurrieron dichos episodios, el riesgo de sangrado, la comorbilidad de la paciente, etc. Si la paciente está tomando anticoagulantes orales (el efecto teratogénico de éstos es máximo entre la sexta y la undécima semana de la gestación), ésta debe suspenderse idealmente antes de la concepción, cambiándose por heparina, y ajustándose la dosis de ésta a medida que avanza la gestación, pues el volumen de distribución corporal de la madre aumenta. En general, es preferible el uso de heparina de bajo peso molecular sobre la heparina no fraccionada, porque aquélla tiene una respuesta más predecible, así como una vida media plasmática más prolongada, siendo posible la administración diaria única. Además tiene menos efectos secundarios, tales como trombocitopenia y osteoporosis (58). Con el uso prolongado de heparina, es aconsejable aportar suplementos de calcio y vitamina D.

En el tratamiento del SAF catastrófico se debe vigilar cualquier factor desencadenante, prevenir y tratar los continuos procesos trombóticos y suprimir el exceso de la "cascada" de citocinas que se produce tras la trombosis. Los estudios de las grandes series de pacientes con esta enfermedad, indican que la combinación de anticoagulación y glucocorticoides, junto a recambio plasmático o gammaglobulinas endovenosas, proporcionan la más alta tasa de supervivencia (70%); otras terapias incluyen los fibrinolíticos en pacientes que no responden a la heparina, ciclofosfamida en los casos de SAF catastrófico asociado a LES o en pacientes con niveles muy elevados de aCL para prevenir cualquier rebote después del empleo del recambio plasmático o la infusión endovenosa con gammaglobulinas. En el SAF catastrófico ocasionalmente se han administrado prostaciclina, potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria, *Anacrod* que es una fracción purificada del veneno de la serpiente pitón de Malasia, que según se ha observado corrige las deficiencias del factor estimulante de prostaciclina y el activador del plsmínógeno vascular y *Defibrotida* que es una sal metálica alcalinizante y actúa como potente inhibidor de la endotelina I, de la agregación plaquetaria inducida por la trombina y de la síntesis del tromboxano (59).

El control y el tratamiento de estas pacientes es recomendable hacerlo en consultas especializadas.

Bibliografía

- Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *BMJ* 1983; 287: 1088-9.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 42: 1309, 1999.
- Petri M, Branch DW, Brey R, et al: Evidence-based classification criteria for antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* (in press).
- Wilson WA, Gharavi AE, Piette JC. International classification criteria for antiphospholipid syndrome: Synopsis of a post-conference workshop held at the ninth international (Tours) APL symposium. *Lupus* 2001; 10: 457-60.
- Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas 3ª ed. Font J, Cervera R, Ramos Casals M, Espinosa G, Jiménez S, Ingelmo M eds. Barcelona 2006. Edita Caduceo Multimedia.
- Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 440-3.
- Shi W, Krilis SA, Chong BH, et al. Prevalence of lupus anticoagulant in a healthy population: Lack of correlation with anticardiolipin antibodies. *Aust N Z J Med* 1990; 20: 231.
- Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 145-51.
- Ferraccioli G, Mecchia F, Di Poi E, Fabris M. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid patients treated with etanercept or conventional combination therapy: Direct and indirect evidence for a possible association with infection. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 358-61.
- Tamura N, Kobayashi S, Hashimoto H. Anticardiolipin antibodies in patients with post-streptococcal reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 374.
- Male C, Lechner K. Transient LA in children: Stepwise disappearance of diagnostic features. *Thromb Haemost* 2000; 83: 174-5.
- Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 334: 1544-7.
- Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: An update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-90.

14. Arnout J. Antiphospholipid syndrome: Diagnostic aspects of LA. *Thromb Haemost* 2001; 86: 83-91.
15. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-32.
16. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GR. Clinical significance of anti-beta2-glycoprotein antibodies. *Ann Med Interne (Paris)*. 1996; 147 (Supl. 1): 15-7.
17. Lee RM, Emlen W, Scott JR, Branch DW, Silver RM. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 642-8.
18. Bertolaccini ML, Sanna G, Ralhan S, Gennari LC, Merrill JT, Khamashta MA, et al. Antibodies directed to protein S in patients with systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical significance. *Thromb Haemostat* 2003; 90: 636-41.
19. Bidot CJ, Jy W, Horstman L, Huisheng H, Jiménez J, Yaniz M, et al. Factor VII/VIIa: A new antigen in the anti-phospholipid antibody syndrome. *Br J Haematol* 2003; 120: 618-26.
20. Jones DW, Mackie IJ, Gallimore MJ, Winter M. Antibodies to factor XII and recurrent fetal loss in patients with the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2001; 113: 550-2.
21. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345: 340-50.
22. Dighiero G, Rose NR. Critical self-epitopes are key to the understanding of self-tolerance and autoimmunity. *Immunol Today* 1999; 20: 423-8.
23. Goodnow CC. Pathways for self-tolerance and the treatment of autoimmune disease. *Lancet* 2001; 357: 2115-21.
24. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta-2-glycoprotein I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2002; 109: 797-804.
25. Shoenfeld Y. Etiology and pathogenetic mechanism of the anti-phospholipid syndrome unraveled. *Trends Immunol* 2003; 24: 2-4.
26. Gharavi AE, Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Colden Stanfield M, Harris EN: Antiphospholipid antibodies induced in mice with immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 545-52.
27. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, et al: Antiphospholipid syndrome associated with infections: Clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 2004; Oct 63 (10), 1312-7
28. Pierangeli SS, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Induction of thrombosis in mouse model by Ig G, Ig M and Ig A immunoglobulins from patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1361-7.
29. Jankowski M, Vreys I, Wittevrongel C, Boon D, Vermynen J, Hoylaerts MF, et al. Thrombogenicity of beta-2-glycoprotein I dependent antiphospholipid antibodies in a photochemically induced thrombosis model in the hamster. *Blood* 2003; 101: 157-62.
30. Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002; 195: 211-20.
31. Girardi G, Redecha P, Salmon JE Nat Med. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004; 10: 1222-6.
32. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Kitani T, Iwatani Y, Kanakura Y. Strong correlation between prevalence of cerebral infarction and the presence of anticardiolipin/beta-2-glycoprotein I and antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies. *Thromb Haemost* 2004; 91: 967-76.
33. Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Harris EN. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circulation Res* 2001; 88: 245-50.
34. Cho CS, Cho ML, Chen PP, Min SY, et al. Antiphospholipid antibodies induce monocyte chemoattractant protein-1 in endothelial cells. *J Immunol* 2002; 168: 4209-15.
35. Reutelingsperger CP. Annexins: Key regulators of haemostasis, thrombosis and apoptosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 413-9.
36. De Groot PG, Horbach DA, Derksen RHW. Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: Relation to the pathogenesis of thrombosis. *Lupus* 1996; 5: 488-93.
37. Rand J. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circulation Res* 2002; 90: 253-7.
38. Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, Bertolaccini M, Makino H, Sakairi N, et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta-2-glycoprotein I: Implication as an atherogenic autoantigen. *J Lipid Res*; 2003.
39. Nicolo D, Goldman BI, Monestier M. Passive administration of antiphospholipid antibodies reduces atherosclerosis in LDLR^{-/-} mice. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2974-8.
40. Mannucci PM, Vanoli M, Forza I, Canciani MT, Scorza R. Von Willebrand factor cleaving protease AADAMTS-13 in 123 patients with connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis). *Haematol J Haematol* 2003; 88: 914-8.
41. Amoura Z, Costedoat Chalumeau N, Veyradier A, Wolf M, Ghillani-Dalbin P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3260-4
42. Soltesz P, Veres K, Lakos G, et al. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: A retrospective study of 637 patients. *Lupus* 2003; 12: 302.
43. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303.
44. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, 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.
45. Le Thi Thuong D, Tieulié N, Costedoat N, Andreu MR, et al. The HELLPS syndrome in the antiphospholipid syndrome: Retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 273-8.
46. Ozaras R, Mete B, Hakko B, Mert A, et al. Primary antiphospholipid syndrome: A cause of fever of unknown origin. *Intern Med* 2003; 42: 358-61.
47. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Warfarin for multiple sclerosis? *Q J Med* 2000; 93: 497-9.
48. Sangle S, D'Cruz D, Khamashta, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies, systemic lupus erythematosus, and non-traumatic metatarsal fractures. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1241-3.
49. Sangle S, D'Cruz DP, Jan W, Karim MY, Cuadrado MJ, Khamashta MA, et al. Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1-5.
50. Sangle S, D'Cruz D, Abbs IC, Khamashta MA, Hughes GR. Renal artery stenosis in hypertensive patients with antiphospholipid (Hughes) syndrome: Outcome following anticoagulation. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 569
51. Alarcón Segovia D, Bofia MC, Branch W, Cervera R, Gharavi A, Khamashta MA, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus* 2003; 12: 499-503.
52. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109: 704-15.
53. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Eng J Med* 2003; 349: 1133.
54. Meroni PL, Moia M, Derksen RH, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: Management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* 2003; 12: 504.
55. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 195-207.
56. 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.
57. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2002; 41: 924-29.
58. Ronald H, Derksen RHW, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arth Rheum* 2004; 50: 1028-39.
59. Cervera R, Font J. Síndrome antifosfolipídico: Etiopatogenia, clínica y tratamiento. *Infec Inmunol Biodiagnóst Clin* 2005; 4: 5-15.