

Tormenta trombótica: síndrome antifosfolípido catastrófico

Paul Palacios Moguel,* Jorge Eliel Monter Viguera,* Enrique Antonio Martínez Rodríguez,**
Gilberto Camarena Alejo***

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido catastrófico pertenece a un grupo de enfermedades cuya característica se centra en un estado de hipercoagulabilidad extrema. Se manifiesta aproximadamente en 1% de los pacientes con síndrome antifosfolípido y su impacto en la mortalidad es de hasta 50% de los casos. Se presenta el caso de una paciente de 41 años con antecedentes de hipertensión arterial y síndrome antifosfolípido quien ingresa a la unidad de terapia intensiva por síndrome antifosfolípido catastrófico con afección a sistema nervioso central, pulmonar, renal (lesión renal aguda) y cardiovascular (insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia mitral grave y miocarditis). Durante su internamiento se le brindó tratamiento para suprimir el proceso trombótico con anticoagulantes, corticosteroides, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa e hidroxycloquina así como terapia de soporte con ventilación mecánica, apoyo inotrópico y terapia de sustitución renal continua en modalidad hemodiafiltración veno-venosa continua. Ante la severidad de la insuficiencia mitral se colocó mitraclip y así el grado de insuficiencia se redujo; sin embargo, ésta es fallida por desprendimiento del clip, por lo que se realizó cambio valvular quirúrgico. Posteriormente mostró mejoría clínica tanto a nivel pulmonar, hemodinámico y renal. Presentó estatus epiléptico con evolución tórpida y defunción.

Palabras clave: Antifosfolípido, catastrófico, insuficiencia, mitral, mitraclip.

Nivel de evidencia: IV

Thrombotic storm: catastrophic antiphospholipid syndrome

ABSTRACT

Catastrophic antiphospholipid syndrome belongs to a group of diseases whose characteristic is focused on a state of extreme hypercoagulability. It occurs in approximately 1% of patients with antiphospholipid syndrome and its impact on mortality is up to 50% of cases. We present the case of a 41-year-old patient with a history of hypertension and antiphospholipid syndrome who was admitted to the Intensive Care Unit due to catastrophic antiphospholipid syndrome with central nervous system, pulmonary, renal (acute kidney injury) and cardiovascular (congestive heart failure, severe mitral regurgitation and myocarditis). During his hospitalization he was offered treatment to suppress the thrombotic process with anticoagulants, corticosteroids, plasmapheresis, intravenous immunoglobulin and hydroxychloroquine; as well as supportive therapy with mechanical ventilation, inotropic support, continuous renal replacement therapy in continuous veno-venous hemodiafiltration. Given the severity of mitral regurgitation, mitraclip was placed and thus the degree of insufficiency was reduced, however, this is failed due to detachment of the clip, so a surgical valvular change was made. Subsequently, it presents clinical improvement at the pulmonary, hemodynamic and renal levels. He presented epileptic status with torpid evolution and death.

Key words: Antiphospholipid, catastrophic, insufficiency, mitral, mitraclip.

Level of evidence: IV

www.medigraphic.org.mx

* Residente de Medicina Crítica, Centro Médico ABC, Campus Observatorio.

** Médico pasante del Servicio Social, Área de Investigación, Centro Médico ABC, Campus Observatorio.

*** Medicina Crítica, Subjefe del Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico ABC, Campus Santa Fe.

Recibido para publicación: 16/10/18. Aceptado: 22/11/18.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: Dr. Paul Palacios Moguel
Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120,
Del. Álvaro Obregón, Ciudad de México.
E-mail: ppm2104@hotmail.com

Abreviaturas:

SAFC = Síndrome antifosfolípido catastrófico.

SAF = Síndrome antifosfolípido.

FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

VMNi = Ventilación mecánica no invasiva.

PVC = Presión venosa central.

IgIV = Inmunoglobulina intravenosa.

INTRODUCCIÓN

El término de «tormenta trombótica» hace alusión a una serie de eventos caracterizados por hipercoagulabilidad extrema. Algunos ejemplos son la púrpura trombocitopénica trombótica atípica, trombosis asociada con cáncer, trombocitopenia inducida por heparina y el síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC).¹ El SAFC, la variante más temida del síndrome antifosfolípido (SAF), se manifiesta como un comportamiento acelerado, resultado del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, ocasionando falla multiorgánica, que si bien es cierto ocurre en menos de 1% del SAF,² su relevancia clínica radica en su alta tasa de mortalidad de hasta 50%, incluso bajo tratamiento óptimo.³ Se presenta con mayor frecuencia en pacientes jóvenes (37 ± 17 años), predomina en mujeres (72%) y en quienes tienen antecedente de SAF (46%) o lupus eritematoso sistémico (40%).⁴ A pesar de que el riñón es el órgano más afectado, las principales causas de mortalidad son manifestaciones en el sistema nervioso central (eventos vasculares cerebrales, hemorragias, más frecuentes cuando se presentan con lesiones valvulares cardiacas significativas),⁵ cardiacas: alteraciones valvulares (engrosamiento y deformidad, vegetaciones o masas), coronariopatía en personas jóvenes, microangiopatía trombótica miocárdica, disfunción ventricular, rotura de músculos papilares de causa isquémica, trombos intracardiacos, pericarditis, taponamiento pericárdico, oclusiones de la angioplastia, trombosis de injertos vasculares de derivación y protésicos), infecciones, falla orgánica múltiple y afectación pulmonar (síndrome de dificultad respiratoria aguda, embolia y hemorragia).⁶ Su daño se centra en la microvasculopatía trombótica difusa con predilección en pulmón, cerebro, corazón, riñón, piel y tracto gastrointestinal. Su variante atípica sobre vasos espláncnicos, suprarrenales, pancreáticos y testiculares caracteriza al SAFC.⁷ Debido a su baja incidencia, se ha dificultado realizar revisiones sistemáticas, de las que podemos obtener los factores desencadenantes, identificados en 65% de los casos, donde predominan las infecciones en 49% (respiratorias las más frecuentes), procedimientos quirúrgicos y trauma 17%, neoplasias 16%, anticonceptivos 10%,⁸ problemas de anticoagulación (retiro de fármacos anticoagulantes/INR bajo) y relacionados con embarazo en 8%.^{9,10} Las manifestaciones clínicas de SAFC dependen principalmente de dos factores: 1) órganos afectados por el evento trombótico y el alcance de la trombosis; y 2) manifestaciones del síndrome de respuesta infla-

matoria sistémica, causado por la liberación excesiva de citoquinas de tejidos afectados y necróticos. Por lo tanto, hay dos conjuntos de manifestaciones separadas y distintas, cada una de las cuales requiere una terapia efectiva.¹¹ Diversas son las manifestaciones clínicas y serológicas de esta entidad, por lo que se realizó una declaración preliminar de consenso sobre criterios de clasificación y tratamiento,¹² en la que se propone como diagnóstico la presencia de las siguientes cuatro condiciones: a) trombosis multiorgánica que afecte al menos tres órganos, sistemas o tejidos; b) desarrollo de manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana; c) confirmación histopatológica de oclusión de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido y d) presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipinas) en dos ocasiones (seis semanas de diferencia),¹³ dos años después fue validada, obteniendo una sensibilidad de 90.3%, especificidad de 99.4%, valor predictivo positivo de 99.4% y valor predictivo negativo de 91.1%.¹⁴

CASO CLÍNICO

Femenino de 41 años, con historia de hipertensión arterial de reciente diagnóstico, en tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II (antagonista de los receptores de angiotensina II) y calcioantagonista; presentaba anticuerpos antifosfolípidos positivos desde 2009 en tratamiento con plaquenil, ácido acetilsalicílico y ácido fólico. Mostró cuadro respiratorio 10 días previos a su ingreso (tos, rinorrea hialina y disnea) recibiendo cefalosporinas y analgésicos, sin mejoría. Evolucionó con progresión de la disnea hasta volverse incapacitante, además de aparición de edema de miembros pélvicos, eritema y petequias en región facial, paladar y punta de la nariz. Posteriormente, tres días previos a su ingreso inició con desorientación y síndrome cerebeloso (nistagmus horizontal agotable, dismetrías, bradicinesia y bradilalia), motivo por el cual ingresó al hospital, encontrándose con desorientación, acalculia, nistagmus horizontal a la derecha agotable, diadococinesia y lateropulsión de la marcha a la derecha, disminución de la fuerza en miembros inferiores 4/5, tórax con estertores crepitantes biescapulares, con saturación de oxígeno de 84%, con frecuencia respiratoria de 28 respiraciones por minuto, con presión arterial de 108/70 mmHg, ruidos cardiacos ritmicos, soplo holosistólico mitral, abdomen con dolor a la palpación media y profunda, sin datos de irritación peritoneal, peristalsis presente, pulsos periféricos palpables, llenado capilar

< 2 segundos, livedo reticularis y lesiones purpúricas en pulpejos. La radiografía de tórax mostró infiltrados pulmonares bilaterales con hipertensión venocapilar pulmonar, derrame pleural izquierdo, silueta cardiaca aumentada de tamaño. Electrocardiograma con inversión de ondas T de V1-V5, intervalo QT corregido alargado sin otras alteraciones; ecocardiograma con hipertrofia del ventrículo izquierdo, vegetación en segmento A2-P2 y A3-P3 de la válvula mitral, con insuficiencia mitral grave, insuficiencia tricúspide leve, presión sistólica de la arteria pulmonar de 65 mmHg, FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) de 54%. Bioquímica que reportó creatinina de 3.6 mg/dL, BUN 43 mg/dL, albúmina 3.6 g/dL; biometría hemática: hemoglobina 9.1 g/dL, leucocitos de 17,900/mm³, plaquetas de 47,000/mm³, fibrinógeno 28 mg/dL, TP 16.7", TTP 54", INR 1.43; triage cardiaco: BNP 2,366 pg/mL, cTnI 876 ng/mL, CPK 260 mg/dL, CPK-MB 8 mL/dL; pruebas reumatológicas: VSG de 64 mm/h, anticoagulante lúpico positivo, C3, C4, anticardiolipinas, anti-β2 glucoproteínas y anti-ADN de doble cadena negativos. Resonancia magnética de cráneo, la cual reportó lesiones puntiformes, corticales, parietales, frontales y cerebelosas bilaterales, sugerentes de isquemia o infarto por probable vasculopatía.

Posteriormente a su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC presentó aumento del trabajo respiratorio y requirió ventilación mecánica no invasiva (VMNi) con presión positiva, nitroglicerina intravenosa y diurético, mostrando mejoría parcial. Durante el monitoreo hemodinámico se reportó índice cardiaco de 1.8 L/min/m², resistencias vasculares sistémicas de 1,470 dinas/seg/cm², presión venosa central de 22 cmH₂O, saturación venosa de O₂ de 52% y frecuencia cardiaca de 110 latidos/minuto. Nuevo control radiográfico en el que se observó incremento de la hipertensión venocapilar pulmonar, por lo que se inició levosimendán, posteriormente con mejoría de parámetros hemodinámicos y respiratorios. Se integró diagnóstico de síndrome antifosfolípido catastrófico (afección renal, sistema nervioso central, cardiovascular) insuficiencia cardiaca congestiva con FEVI conservada, insuficiencia mitral grave, miocarditis por evidencia de necrosis miocárdica (cTnI 721 ng/mL, CPK-MB 58 mg/dL), vasculitis de sistema nervioso, cardiovascular y de miembros pélvicos y superiores. Se inició tratamiento con metilprednisolona, inmunoglobulina y plasmaféresis, con mejoría clínica, se consiguió destete de la VMNi. Padeció nuevo deterioro clínico y funcional requiriendo ventilación mecánica invasiva, monitoreo hemodinámico con incremento en las presiones de llenado

(presión venosa central, oclusión de la arteria pulmonar, volumen diastólico final del ventrículo derecho) y péptido natriurético de 3,567 pg/mL, además de empeoramiento de la función renal, por lo que se inició terapia de sustitución renal continua en modalidad hemodiafiltración veno-venosa continua.

Se realizó procedimiento de mitraclip, ante el alto riesgo quirúrgico, el cual fue fallido por desprendimiento de uno de los clips, esto asociado con la alteración anatómica que impidió su adecuada colocación. Cabe mencionar que el grado de insuficiencia se redujo considerablemente antes del desprendimiento del clip mitral. Ante la evolución tórpida de la insuficiencia cardiaca por la severidad de la insuficiencia mitral se decidió cambio valvular quirúrgico (la paciente contaba con un EuroSCORE de 14 puntos, con mortalidad de 56%). Durante el cambio valvular se presentó intento fallido a la salida de la bomba con desaturación de oxígeno arterial, hipotensión arterial sistémica e hipertensión pulmonar severa, por lo que nuevamente entró a bomba, además de uso de óxido nítrico y levosimendán. Se realizó nuevo intento de salida de bomba, el cual resultó exitoso, continuando tratamiento en terapia intensiva. Estudio histopatológico de válvula mitral, el cual reportó transformación nodular con áreas de fibrosis y degeneración mixoide, sin fenómenos inflamatorios asociados, no se observó necrosis, calcificación ni hemorragia antigua, se identificó depósito nodular de fibrina con escaso infiltrado linfomononuclear, la tinción de pentacrómico Russell-Movat mostró deformidad nodular de la valva, con remanentes de lámina elástica, sugerentes de valvulopatía obliterativa, con cambios secundarios a trombosis organizada.

Continuó tratamiento con metilprednisolona, plasmaféresis, antihipertensivos y hemodiálisis intermitente. Se mantuvo con mejoría clínica, disminución de los infiltrados pulmonares y mejoría del estado hemodinámico; sin embargo, días después sufrió deterioro neurológico caracterizado por movimientos anormales, chupeteo, parpadeo continuo, movimientos tónicos de miembro superior derecho. El electroencefalograma reveló estatus epiléptico a pesar de tratamiento antimicrobiano, benzodiazepinas y propofol. Evolucionó de forma tórpida y falleció posteriormente al cambio valvular mitral 51 días después de haber ingresado.

DISCUSIÓN

El SAF fue descrito en 1983 por Boey y cols., se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos

contra fosfolípidos que utilizan proteínas plasmáticas como cofactores para ser inmunogénicos.¹⁵

El anticuerpo lúpico es una inmunoglobulina que es capaz de prolongar los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos; sin embargo, *in vivo* se asocia con fenómenos trombóticos venosos y arteriales.^{16,17}

Desafortunadamente, el proceso fisiopatológico aún no está del todo dilucidado. Son múltiples los mecanismos posibles: mimetismo molecular, excesiva liberación de citocinas, tormenta trombótica, activación de células endoteliales y del complemento.^{18,19}

En los reportes más recientes se menciona que los pacientes jóvenes son los más afectados, siendo los factores precipitantes varios dependiendo el grupo de edad investigado.²⁰⁻²² En un estudio de cohorte en el que se incluyeron 500 pacientes con SAFC, los cuales se dividieron en tres grupos de edades (pediátricos, adultos y longevos), la edad al momento del diagnóstico fue de 12% en menores de 18 años y 9% mayores de 65 años ($p < 0.001$). Las infecciones fueron el principal factor precipitante en la infancia (54 vs. 28% $p < 0.01$), mientras que en pacientes de edad avanzada, las malignidades fueron con mayor frecuencia.

Existen muy pocos casos similares reportados en la literatura. Mandal et al. describieron en el año 2000 un caso de SAFC que se presentó como cardiomiopatía dilatada que respondió al tratamiento con anticoagulación y esteroides.²³ Teunisse et al. en 2010 reportaron dos casos de SAFC, uno con regurgitación mitral severa y otro con regurgitación tricuspídea severa; sin embargo, en ninguno de los dos casos se compromete de manera significativa la hemodinamia del paciente, respondiendo de manera satisfactoria a tratamiento médico.²⁴ Incluso en 2012, Erdozain et al. realizaron un análisis retrospectivo y multicéntrico con el objetivo de describir los desenlaces de la cirugía de reemplazo valvular cardiaca en pacientes con SAF no catastrófico. Incluyeron 33 pacientes, siete (21.8%) presentaron complicaciones tempranas dentro del primer mes (cuatro hemorragias mayores, una trombosis auricular, un taponamiento cardiaco y dos con bloqueo auriculoventricular de tercer grado), un paciente falleció por choque cardiogénico. Los resultados tardíos demostraron una mortalidad de 9.6% (tres pacientes) debido a choque séptico, evento vascular cerebral hemorrágico y trombosis de injerto renal. De manera global la mortalidad reportada fue de 50%.²⁵

El tratamiento de SAFC requiere dos procesos: (1) suprimir el proceso trombótico microvascular generalizado que causa la disfunción orgánica y (2) soporte a la falla multiorgánica. Se han propuesto dife-

rentes abordajes terapéuticos para el primer proceso, donde predomina un sistema ordenado que consta de terapia profiláctica, específica y no específica.¹¹

La terapia profiláctica se centra en identificar los factores que podrían desencadenar esta entidad; es decir, tratar de manera oportuna las infecciones, evitar procedimientos quirúrgicos que no comprometan la vida; en caso de ser necesario, por mínimo que sea el procedimiento, recibir anticoagulación; en tratamientos de SAF no retirar anticoagulación, mantener niveles de INR óptimos y evitar el uso de anticonceptivos orales. En la terapia específica la piedra angular son los anticoagulantes, mostrando menor mortalidad en pacientes anticoagulados frente a los que no lo están (36.9 vs. 77.8%; $p < 0.0001$).⁹ Considerando la presencia o ausencia de un tratamiento único, la recuperación ocurrió en 63.1% tratados con anticoagulantes versus 22.2% en los no tratados ($p < 0.0001$, OR 5.98 [IC 95%] 2.84-13.80).⁶ El efecto benéfico de la heparina no sólo se debe a la inhibición de trombina, sino también a la inhibición de la activación del complemento en modelos murinos.²⁶ Después de los anticoagulantes, los corticosteroides son los que más se utilizan, inhiben el factor nuclear- κ B, un mediador importante tanto en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como en la trombosis mediada por anticuerpos antifosfolípidos.^{27,28}

La plasmaféresis elimina los anticuerpos antifosfolípidos de manera transitoria, al igual que depura citocinas, TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa, por sus siglas en inglés) y factores del complemento.²⁹ Lo que actualmente está abierto a discusión es si el uso de diferentes intercambiadores de plasma provee resultados diferentes. El procedimiento más utilizado es la extracción de 2 a 3 litros de plasma durante un mínimo de tres a cinco días.³⁰ Por otro lado, la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) actúa inhibiendo los anticuerpos, aumenta el aclaramiento de la IgG patológica, modula el complemento y suprime las citoquinas. Cuando la IgIV y los intercambios de plasma se usan simultáneamente en el mismo paciente, por lo regular se sugiere administrar IgIV después del último día del intercambio de plasma para evitar su eliminación.³¹ La dosis recomendada es de 0.4 g/kg/día durante cuatro o cinco días.³²

La mayor tasa de recuperación se logró mediante la combinación de anticoagulantes más corticosteroides más plasmaféresis (77.8%), seguidos de anticoagulantes más corticosteroides más plasmaféresis y/o IgIV (69%), pero no hubo diferencias estadísticas entre ellos. Considerando la presencia y ausencia de

una combinación específica de tratamientos, no hubo diferencias en la tasa de recuperación. Sin embargo, cuando se utilizó la combinación de anticoagulantes más corticosteroides más plasmaféresis y/o IgIV y anticoagulación más corticosteroides más plasmaféresis, hubo una tendencia hacia una tasa más alta de recuperación para los episodios que fueron tratados con esta combinación frente a los que no (69 versus 54.4% [$p = 0.089$] y 77.8 versus 55.4% [$p = 0.083$], respectivamente).

La hidroxicloroquina en ratones inyectados con anticuerpos anticardiolipinas redujo el alcance y el tiempo de formación de trombos así como la activación plaquetaria.³³ Por lo tanto, si bien no se conocen los efectos a corto plazo del hidroxicloroquina, debe considerarse como un tratamiento adyuvante en casos de SAFC refractarios.

Estudios *in vitro* han demostrado que células B se encuentran relacionadas en eventos en los que participan los anticuerpos anticardiolipinas. Se ha utilizado rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 debido a que demostró prevenir el inicio de la enfermedad y prolongar la supervivencia en modelos murinos con SAF.³⁴ Con base en el análisis del registro CAPS, los pacientes con SAFC tratados con rituximab ($n = 20$) tuvieron 75% de posibilidades de recuperación.³⁵

Eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la proteína C5 del complemento, reduce la hemólisis intravascular y bloquea la patogénesis mediada por el complemento. Una revisión reciente resumió seis casos agudos de SAFC tratados con eculizumab (cuatro pacientes sobrevivieron y dos murieron), concluyendo que la inhibición del complemento puede tener un papel como coadyuvante o terapia principal para pacientes con SAF refractarios a la anticoagulación.³⁶ Zikos et al. informaron sobre un paciente con SAFC que mostró una mejora clínica al inicio de eculizumab después de una respuesta limitada a plasmaféresis, IgIV, corticosteroides, anticoagulación (argatroban y heparina seguidos de warfarina) y rituximab.^{37,38} El eculizumab puede tener un papel en los pacientes con SAFC refractarios, especialmente en aquéllos con características prominentes de microangiopatía trombótica; sin embargo, se necesitan más datos clínicos antes de recomendar este medicamento.

La enfermedad valvular en pacientes con síndrome antifosfolípido se define por la presencia de lesión valvular detectada en ecocardiograma incluyendo engrosamiento > 3 mm, engrosamiento en región media o proximal, nódulos en la cara atrial de la vál-

vula mitral o cara vascular de la válvula aórtica, todo esto en ausencia de fiebre reumática o endocarditis infecciosa.³⁹ Los hallazgos anatomopatológicos en la lesión valvular son frecuentemente engrosamiento laminar, trombosis verrugosa, fibrosis y escasa infiltración celular. Una hipótesis que se considera que explica la formación de trombos en las válvulas es el depósito de complejos inmunes que propician el daño celular.⁴⁰

La incidencia de lesión valvular no es clara. MC Amigo en un estudio publicado en 2014 menciona una probabilidad de 8% de desarrollar enfermedad valvular, además de que, a pesar del tratamiento antiplaquetario y anticoagulante, el empeoramiento continuaba. Evidencia que es similar a la reportada en el estudio ECHO en el que se estudiaron 82 pacientes, con síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico, el cual reveló que un tercio sufrió empeoramiento de la enfermedad y el principal factor de riesgo de la progresión fue la asociación de LES (lupus eritematoso sistémico) y SAF.⁴¹

En el consenso de 2003 se consideró el uso de warfarina y heparina en la enfermedad valvular y embólica así como la terapia profiláctica de antiagregación plaquetaria en pacientes asintomáticos con anticuerpos antifosfolípidos. Aproximadamente 4-6% de los pacientes con síndrome antifosfolípido y enfermedad valvular requieren reemplazo valvular.^{42,43}

El pronóstico del SAFC está en relación con ciertas manifestaciones clínicas, las cuales incluyen la afectación renal ($p = 0.004$), afectación esplénica ($p = 0.004$), compromiso pulmonar ($p = 0.006$), diagnóstico de LES ($p = 0.009$) y la implicación adrenal ($p = 0.05$).⁴⁴

El presente reporte enfatiza la necesidad de un rápido diagnóstico del SAFC así como la pronta identificación del o de los desencadenantes. Su tratamiento es un desafío para el médico; su intervención temprana es vital para la supervivencia; las terapias específicas son esenciales; sin embargo, se necesitan terapias agresivas y de soporte para evitar su progreso a un desenlace fatal. Una problemática que se presenta es que debido a la rareza del SAFC se carece de estudios controlados, aleatorizados que evalúen la eficacia del tratamiento, cuyos datos se obtienen de reportes de casos.

CONCLUSIÓN

El SAFC es una manifestación poco frecuente, pero potencialmente mortal que requiere un alto grado de conocimiento clínico. El enfoque clínico para el tra-

tamiento del SAFC dependerá del sitio y la extensión de las oclusiones vasculares y del grado de respuesta inflamatoria sistémica. La piedra angular del tratamiento incluye la disposición a sospechar la afección y el tratamiento de cualquier factor desencadenante, especialmente antibioticoterapia adecuada, anticoagulante apropiado y el uso de fármacos inmunosupresores (especialmente esteroides), más tercera línea de terapia (intercambio de plasma o inmunoglobulinas intravenosas) para el tratamiento de la tormenta trombótica. La presentación en la unidad de terapia intensiva puede ser dramática, con una falla multiorgánica progresiva y la necesidad de una rápida implementación de medidas de soporte vital. La falla cardiopulmonar ha sido el principal contribuyente a la mortalidad. Se ha usado una variedad de modalidades terapéuticas en un intento por compensar la trombosis generalizada y el daño orgánico a partir de niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina. Finalmente, se necesita una serie de medidas de soporte vital como ventilación mecánica, fármacos inotrópicos y hemodiálisis continua.

BIBLIOGRAFÍA

- Ortel TL, Kitchens CS, Erkan D, Brandão LR, Hahn S, James AH et al. Clinical causes and treatment of the thrombotic storm. *Expert Rev Hematol*. 2012; 5 (6): 653-659.
- Al-Beladi FI. Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as fever of unknown origin. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012; 23 (1): 110-113.
- Wisowska M. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Wiad Lek*. 2015; 68 (3): 271-273.
- Costedoat-Chalumeau N, Arnauda L, Saadouna D, Chastre J, Leroux G, Cacou P et al. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides. *La Revue de Médecine Interne*. 2012; 33 (4): 194-199.
- Krause I, Lev S, Fraser A, Blank M, Lorber M, Stojanovich L et al. Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 (10): 1490-1493.
- 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 (8): 2568-2576.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome in 2004--a review. *Autoimmun Rev*. 2005; 4 (1): 48-54.
- Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016; 15 (12): 1120-1124.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80 (6): 355-377.
- Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun*. 2009; 32 (3-4): 240-245.
- Cervera R. Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12 (1): 70-76.
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Piette JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003; 12 (7): 530-534.
- Hoayek JG, Moussa HN, Rehman HA, Nasab SH, Blackwell SC, Sibai BM. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy, a diagnosis that should not be missed. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29 (24): 3950-3955.
- Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 (8): 1205-1209.
- Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkton KB, Loizou S, Hughes GR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 287 (6398): 1021-1023.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368 (11): 1033-11044.
- Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65 (1): 2-6.
- Ortega-Hernandez OD, Agmon-Levin N, Blank M, Asherson RA, Shoenfeld Y. The physiopathology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome: compelling evidence. *J Autoimmun*. 2009; 32 (1): 1-6.
- Raschi E, Testoni C, Borghi MO, Fineschi S, Meroni PL. Endothelium activation in the anti-phospholipid syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2003; 57 (7): 282-286.
- Willis R, Pierangeli SS. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Auto Immun Highlights*. 2011; 2 (2): 35-52.
- Go EJL, O'Neil KM. The catastrophic antiphospholipid syndrome in children. *Curr Opin Rheumatol*. 2017; 29 (5): 516-522.
- Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 (12): 3918-3925.
- Mandal B, Rathore S, Douglas AF. Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as dilated cardiomyopathy with bilateral branch retinal artery thrombosis. *Int J Clin Pract*. 2000; 54 (8): 550-551.
- Teunisse CC, Kalsbeek AJ, de Vries ST, Huisman SJ, Boers JE, Breeman A et al. Reversible cardiac valvular disease in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Neth J Med*. 2010; 68 (5): 215-220.
- Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Segura MI, Amigo MC, Espinosa G, Pomar JL et al. Cardiac valve replacement in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64 (8): 1256-1260.
- Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. 2004; 10 (11): 1222-1226.
- Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response

- syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (11): 1131-1138.
28. Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (12): 3320-3327.
 29. Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci.* 2005; 33 (1): 11-17.
 30. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter JC, de la Red G et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (6): 730-736.
 31. Asherson RA, Cervera R, Merrill JT, Erkan D. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: clinical significance and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34 (3): 256-266.
 32. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005; 29 (3): 173-184.
 33. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation.* 1997; 96 (12): 4380-4384.
 34. Kahn P, Ramanujam M, Bethunaickan R, Huang W, Tao H, Madaio MP et al. Prevention of murine antiphospholipid syndrome by BAFF blockade. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (9): 2824-2834.
 35. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev.* 2013; 12 (11): 1085-1090.
 36. Erkan D, Salmon JE. The role of complement inhibition in thrombotic angiopathies and antiphospholipid syndrome. *Turk J Haematol.* 2016; 33 (1): 1-7.
 37. Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N, Berube C. Eculizumab induces sustained remission in a patient with refractory primary catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2015; 21 (6): 311-313.
 38. Pescador R1, Porta R, Ferro L. An integrated view of the activities of defibrotide. *Semin Thromb Hemost.* 1996; 22 Suppl 1: 71-75.
 39. Amigo MC, García-Torres R. Morphology of vascular, renal, and heart lesions in the antiphospholipid syndrome: relationship to pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep.* 2000; 2 (3): 262-270.
 40. Kampolis C, Tektonidou M, Moyssakis I, Tzelepis GE, Moutsopoulos H, Vlachoyiannopoulos PG. Evolution of cardiac dysfunction in patients with antiphospholipid antibodies and/or antiphospholipid syndrome: a 10-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 43 (4): 558-565.
 41. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Grünfeld JP, Piette JC et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (3): 507-518.
 42. Westney GE, Harris EN. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2002; 18 (4): 805-817.
 43. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77 (3): 195-207.
 44. Vora SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med.* 2006; 21 (3): 144-159.