

Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos; patogénesis, diagnóstico y tratamiento

Cruz-Contreras DG

Resumen

El síndrome antifosfolipídico es una afección caracterizada por producir un estado hipercoagulable mediado por anticuerpos, puede ser primario o secundario a enfermedad reumatológica o neoplásica. Los anticuerpos implicados son las anticardiolipinas (IgG e IgM), anti β 2 glicoproteína 1 y el anticoagulante lúpico. Quien lo padece tiene eventos tromboticos venoarteriales de repetición, que en algunos casos pueden ser de difícil control e incluso mortales. Existen los criterios de Sapporo revisados en 2006 para establecer el diagnóstico; estos criterios incluyen datos clínicos y de laboratorio. Debido a que los eventos tromboticos de estos pacientes tienden a la repetición, el tratamiento es por largo tiempo y en ocasiones de manera indefinida. El tratamiento está encaminado a revertir el estado hipercoagulable, se prescribe de primera línea y en pacientes no embarazadas se prescriben antagonistas de la vitamina K, con INR objetivo en 2.5. En los casos de embarazo o sospecha del mismo el tratamiento se basa en heparina de bajo peso molecular en ocasiones aunado a ácido acetilsalicílico. En la actualidad se publican resultados de los estudios que utilizan como tratamiento los nuevos anticoagulantes orales. Aún se desconoce la necesidad de profilaxis antitrombótica en los pacientes con anticuerpos positivos, pero que aún no han trombosado.

PALABRAS CLAVE: síndrome antifosfolipídico, anticardiolipinas, anti β 2 glicoproteína 1, anticoagulante lúpico, trombosis, anticoagulación.

Rev Hematol Mex. 2016 October;17(4):256-261.

Antiphospholipid antibodies syndrome; pathogenesis, diagnosis and treatment.

Cruz-Contreras DG

Abstract

Antiphospholipid antibodies syndrome (AAS) is an antibodies mediated procoagulant disease that can be primary or secondary to some other rheumatic or malignant disease. The implicated antibodies are anti- β 2glycoprotein-1, anticardiolipins IgG and IgM and lupic antico-

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Cardiología núm. 34, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: junio 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dr. Diego Gustavo Cruz Contreras
dr_diego_cruz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Cruz-Contreras DG. Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos; patogénesis, diagnóstico y tratamiento. Rev Hematol Mex. 2016 octubre;17(4):256-261.

agulant. The hallmark of this disease is recurrent venoarterial thromboembolic events. Sapporo's criteria (revised in 2006) were created to establish the diagnosis, these are clinical and laboratory criteria. Treatment is moderate anticoagulation with vitamin K antagonist, the INR objective is 2.5. In pregnant cases we can use platelet antiaggregation (Aspirin) plus low molecular weight heparin. Nowadays there are some ongoing clinical controlled trail to define the use of the new oral anticoagulant agents in this disease. At this moment there is not enough evidence about the primary prophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies syndrome, but with no thrombosis yet.

KEYWORDS: antiphospholipid syndrome; anticardiolipins; anti- β 2glycoprotein-1; lupic anticoagulant; thrombosis; anticoagulation

Unidad Médica de Alta Especialidad,
 Hospital de Cardiología núm. 34, IMSS,
 Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondence

Dr. Diego Gustavo Cruz Contreras
 dr_diego_cruz@hotmail.com

ANTECEDENTES

El síndrome antifosfolipídico es una entidad que confiere al paciente un estado hipercoagulable con alto riesgo de trombosis venoarterial; este síndrome es secundario a la producción de anticuerpos que van dirigidos contra los diferentes lípidos de la membrana celular; estos anticuerpos son anticardiolipinas (IgG e IgM), anti- β 2glicoproteína-1 y el anticoagulante lúpico.¹ En términos clínicos el síndrome antifosfolipídico se distingue por la formación de trombos arteriovenosos; en más de 50% de los pacientes los trombos son de presentación venosa profunda proximal y en las extremidades pélvicas.² Otros datos de laboratorio característicos del síndrome antifosfolipídico es la trombocitopenia y la prolongación del tiempo de trombina parcial activada (TTPa); esto por reacción cruzada del anticoagulante lúpico con la tromboplastina usada para realizar esa prueba; algunos pacientes inician, además, con positividad del VDRL, lo anterior suele confundir al clínico y retrasar el diagnóstico. Algo notable es que, paradójicamente, la trombocitopenia con la que cursan algunos pacientes no los protege de los eventos trombóticos.

Diagnóstico

Se basa en criterios clínicos y de laboratorio. Son los criterios de Sapporo,³ creados en 1999 en Sídney, Australia, y revisados y actualizados en 2006.⁴ Los criterios clínicos incluyen trombosis evidente, ciertas alteraciones durante el embarazo o ambos; los criterios de laboratorio incluyen la existencia de los autoanticuerpos comentados al momento del diagnóstico y la persistencia de éstos a los tres meses del mismo. Para establecer el diagnóstico se necesita al menos un criterio clínico y uno de laboratorio (Cuadro 1).

Trombocitopenia en pacientes con síndrome antifosfolipídico

En 1997, Cuadrado y su grupo⁶ describieron que cerca de 20% de los pacientes con síndrome antifosfolipídico tenía trombocitopenia, que suele ser leve a moderada y que no necesita tratamiento porque es benigna. La trombocitopenia severa (<50,000 plaquetas/mcL) es poco frecuente y orienta a otros diagnósticos. También notaron que en la mitad de los pacientes con trombocitopenia, el síndrome antifosfolipídico estaba asociado con lupus eritematoso sistémico.⁶

Cuadro 1. Criterios de Sapporo⁴ actualizados para el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico

Criterios clínicos (uno o más)	Criterios de laboratorio (uno o más presentes en dos ocasiones con 12 semanas de distancia)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Trombosis vascular: Uno o más episodios confirmados por imagen de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos que afecte cualquier órgano o tejido 2. Alteraciones durante el embarazo: <ol style="list-style-type: none"> a. Una o más muertes inexplicables de producto morfológicamente normal después de la semana 10 de gestación o b. Uno o más nacimientos prematuros (antes de la semana 34 de gestación) de productos morfológicamente normales debido a eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria o c. Tres o más abortos espontáneos ocurridos antes de la semana 10 de gestación 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulante lúpico (detectado de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia⁵) 2. Anticardiolipinas IgG, IgM o ambas (suero o plasma con título medio-alto medido por ELISA) 3. Anti-β2-glicoproteína-1 IgG, IgM o ambas (título mayor al percentil 99)

La causa de la trombocitopenia en los pacientes con síndrome antifosfolipídico no se ha aclarado del todo, aunque se cree que se debe a consumo plaquetario debido a incremento en la depuración de las mismas mediada por la adhesión de anticuerpos, un mecanismo muy parecido al producido en la trombocitopenia inmunitaria primaria. Existen estudios que han demostrado *in vivo* e *in vitro* que los anticuerpos antifosfolipídicos pueden unirse a las plaquetas, favorecer su activación y consecuente agregación.⁷ Los eventos intraplaquetarios activados por la unión de los anticuerpos antifosfolipídicos a la membrana tampoco se han aclarado del todo; se cree que se favorece la liberación de tromboxano, ácido araquidónico y a la sobreexposición de la glucoproteína IIb/IIIa.⁸

Mecanismo de trombosis en pacientes con síndrome antifosfolipídico

Está bien documentado que la elevación de los anticuerpos antifosfolipídicos incrementa considerablemente el riesgo de trombosis venoarterial en 11%.⁹ De los tres anticuerpos responsables de la enfermedad, la existencia en concentraciones elevadas del anticoagulante

lúpico es el indicador más potente de riesgo trombótico.¹⁰ Existen diferentes mecanismos por los que se produce la trombosis (Cuadro 2).^{1,11}

Diagnóstico diferencial con otras enfermedades protrombóticas trombocitopénicas

El diagnóstico diferencial del paciente con síndrome antifosfolipídico en el contexto de trombocitopenia puede ser complicado porque existen diversas condiciones que emulan esta situación, por lo que el clínico debe ser muy acucioso durante la exploración física e historia clínica en la búsqueda intencionada de esa enfermedad. En el Cuadro 3 se mencionan algunas de estas enfermedades y puntos clave para hacer un diagnóstico diferencial correcto.

Cuadro 2. Mecanismo de trombosis en el síndrome antifosfolipídico

1. Disminución del estado anticoagulante natural del endotelio (interrupción de la aneXina A5, inhibición del anclaje de la proteína C, inhibición de la antitrombina)
2. Activación plaquetaria
3. Activación del complemento
4. Sobreexpresión de factor tisular en células endoteliales

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial del síndrome antifosfolipídico

Enfermedad	Característica
Síndrome HELLP	Elevación de enzimas hepáticas, embarazo
Púrpura trombocitopénica trombótica	Esquistocitos, anticuerpos anti-ADAMTS13
Síndrome urémico hemolítico	Antecedente de infección gastrointestinal, existencia de toxina Shiga
Coagulación intravascular diseminada (CID)	Prolongación de TP y TTPa, hipofibrinogenemia
Trombocitopenia inducida por heparina	Antecedente de administración de heparina no fraccionada

Síndrome antifosfolipídico; trombosis venosa

La trombosis venosa profunda en los miembros pélvicos es la manifestación inicial más frecuente en los pacientes con síndrome antifosfolipídico y el riesgo de recurrencia en quien no recibe de manera adecuada anticoagulación varía de 50 a 67% por año.¹² Debido a este alto riesgo de recurrencia tromboembólica, está bien establecido que todo paciente con esta condición trombosa tiene indicación absoluta de inicio de anticoagulación. La mayoría de los clínicos opta por iniciar tratamiento anticoagulante con los antagonistas de la vitamina K, pero con el advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales, como el inhibidor del factor Xa y el inhibidor directo de la trombina, la decisión de con cuál anticoagulante iniciar el tratamiento se ha vuelto un reto. Al iniciar la anticoagulación convencional (antagonistas de la vitamina K) debemos tener en mente dos preguntas sumamente importantes: primera, ¿cuál es la intensidad óptima de la anticoagulación? y segunda, ¿cuál debe ser la duración óptima de la anticoagulación?

Intensidad de la anticoagulación

Crowther¹³ y Finazzi¹⁴ en sus respectivos estudios controlados y con distribución al azar encontra-

ron que la anticoagulación de alta intensidad (INR 3.1-4) no es superior a la anticoagulación de moderada intensidad (INR 2-3) como profilaxis secundaria en los pacientes con síndrome antifosfolipídico y evento trombótico y que, por el contrario, el riesgo de sangrado menor se incrementa con la administración de anticoagulación de alta intensidad.

Duración del tratamiento

Schulman y su grupo,¹² en su estudio con distribución al azar, mencionan que los pacientes con trombosis venosa profunda positivos para anticuerpos anticardiolipinas y que cesaron la anticoagulación a los seis meses de iniciada tuvieron más probabilidades de recurrencia y muerte en comparación con los pacientes negativos para anticuerpos anticardiolipinas que cesaron la anticoagulación en el mismo tiempo. Asimismo, Kearon y su grupo¹⁶ realizaron un estudio con distribución al azar que reportó que los pacientes con trombosis venosa profunda no provocada con positividad para anticoagulante lúpico y que suspendieron la anticoagulación a los tres meses de iniciada tuvieron mayor incidencia de recurrencia en comparación con los pacientes con anticoagulante lúpico negativo. El tiempo de duración del tratamiento anticoagulante en los pacientes con síndrome antifosfolipídico que han padecido evento trombótico no está bien establecido, pero con los resultados de múltiples estudios con distribución al azar y controlados, como los descritos, se sugiere que este tipo de pacientes debe recibir anticoagulación de manera prolongada (más de seis meses) y en algunos casos, de por vida.

Suspensión del tratamiento

Aún no está bien estipulado si la suspensión del tratamiento anticoagulante en el paciente con síndrome antifosfolipídico debe realizarse y, en caso de lo anterior, cuál es el mejor momento

para hacerlo. El principal motivo de suspensión del tratamiento es el alto riesgo de sangrado que los anticoagulantes confieren a cierto grupo de pacientes. Si por algún motivo decide suspenderse la anticoagulación se recomienda determinar la resolución del coágulo mediante ultrasonido, así como la normalización del dímero-D en suero.

Síndrome antifosfolipídico; trombosis arterial

El evento vascular cerebral tipo isquémico es la manifestación arterial más frecuente del síndrome antifosfolipídico. Las principales preguntas que debe responder el clínico en cuanto a la profilaxis secundaria son: ¿debo tratar con antiagregación o anticoagulación? y, si decido tratar con anticoagulación, ¿cuál debe ser la intensidad de ésta?

¿Aspirina o inhibidor de la vitamina K?

El estudio APASS¹⁷ es el primer estudio controlado con distribución al azar que examina la significación del evento vascular cerebral isquémico no cardioembólico en el contexto del paciente con síndrome antifosfolipídico. En ese estudio se demostró que el tratamiento con aspirina (325 mg) *versus* anticoagulación de intensidad leve-moderada es igual de efectivo en la prevención de recurrencia de evento isquémico. El estudio ESPIRIT¹⁸ comparó la administración de warfarina de moderada intensidad (INR 2-3) *versus* aspirina (30-325 mg) como profilaxis secundaria en pacientes que sufrieron ataque isquémico transitorio; el estudio concluyó que la anticoagulación no es más efectiva que la antiagregación plaquetaria en este tipo de pacientes y que, además, la anticoagulación incrementa de manera importante el riesgo de sangrado en las personas añosas. Por los estudios mencionados concluimos que se justifica la anticoagulación y la antiagregación plaquetaria como profilaxis secundaria en los pacientes con síndrome

antifosfolipídico con evento vascular cerebral isquémico y que sólo en caso de riesgo alto de sangrado se optaría por la antiagregación.

Si se decide tratar con antiagregantes plaquetarios debemos considerar tratar con dos de ellos. En el estudio ESPIRIT¹⁸ se demostró que la administración de Aspirina (30-325 mg) más dipiridamol (200 mg dos veces al día) es superior a la administración de Aspirina sola como profilaxis secundaria en el evento vascular cerebral isquémico no cardioembólico en los pacientes con síndrome antifosfolipídico.

Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento del síndrome antifosfolipídico

En la actualidad el patrón de referencia en el tratamiento del síndrome antifosfolipídico es la anticoagulación prolongada y de intensidad moderada (INR 2.5) con antagonistas de la vitamina K; sin embargo, este tipo de fármacos tiene un importante número de desventajas: inicio de acción lenta (tres a cinco días), interacción con múltiples fármacos, alcohol y alimentos, vigilancia constante de INR e incremento del riesgo de sangrado; todo lo anterior produce anticoagulación altamente inestable y poco predictiva. Con el advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales, entre ellos rivaroxaban, se dio un vuelco en el tratamiento del paciente con trombosis; estos fármacos tienen un potencial de anticoagulación más predecible y estable, tienen pocas interacciones medicamentosas y no hay necesidad de vigilancia constante, con lo que se mejora la calidad de vida de los pacientes. En 2011, la Agencia Europea de Medicina (EMA, por sus siglas en inglés) aprobó la administración de rivaroxaban como tratamiento de primera línea y profilaxis secundaria en los pacientes con trombosis venosa profunda y en 2012 se aprobó para tratar la tromboembolia pulmonar. En la actualidad la Administración de Medicamentos y Alimentos en Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) tam-

bién aprobó la administración de este fármaco.¹⁹ Debido a la eficacia demostrada en el tratamiento de las enfermedades comentadas, en la actualidad en Reino Unido está en curso un ensayo clínico controlado y multicéntrico (RAPS²⁰) en el que se estudia la administración de rivaroxaban *versus* warfarina en pacientes con trombosis venosa profunda y síndrome antifosfolipídico, en el que el primer objetivo es demostrar la no inferioridad de rivaroxaban contra warfarina en la profilaxis secundaria de estos pacientes. Por lo que a pesar de ser un fármaco indicado de primera línea en los pacientes con trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, aún no lo está para los pacientes con síndrome antifosfolipídico en el mismo contexto, por lo que habrá que esperar los resultados del estudio RAPS, así como de estudios venideros.

REFERENCIAS

1. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Am Soc Hematol Educ Program* 2009;233-239.
2. Ortel TL. Thrombosis and the antiphospholipid syndrome. *Am Soc Hematol Educ Program* 2005;462-468.
3. Wilson WA, Gharavia AE, Koike TE, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
5. Brand JT, Triplett DA, Alving B, Scharer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-1190.
6. Cuadrado MJ, Mujic F, Muñoz E, et al. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997;56:194-196.
7. Cambell AL, Pieangeli SS, Wellhausen S, et al. Comparison of the effects of the cardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome and with syphilis on platelet activation and aggregation. *Thromb Haemost* 1995;73:529-534.
8. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:236-250.
9. Wahl DG, Guillemin F, de Maistr E, et al. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998;7:15-22.
10. 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;101:1827-1832.
11. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Taatjes DJ. Resistance to annexin A5 anticoagulant activity: a thrombogenic mechanism for the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2008;17:922-930.
12. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S, et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998;104:332-338.
13. 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 Engl J Med* 2003;349:1133-1138.
14. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-853.
15. Kearon C, Akl EA, Camerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2012. *Chest* 2012;141:419-449.
16. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-907.
17. Levine S, Brey R, Tilley B, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576-584.
18. Halkes P, van Gijn J, Kappelle L, et al. Medium intensity oral anticoagulants *versus* Aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPIRIT): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.
19. The US Food and Drug Administration expansion of the approved use of Xarelto (Rivaroxaban) to include treating deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE), and to reduce the risk the recurrent DVT and PE following initial treatment. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvent/Newsroom/PressAnnouncements/ucm326654.htm> (November 2012, accessed 31 October 2014).
20. Cohen H, Dorè CJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized, controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban *versus* warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus* 2015;24:1087-1094.