



Síndrome de antifosfolípidos. Caso clínico y revisión de la bibliografía

José Eduardo Etulain González,* Magally Arcos Zamora,* José Antonio Villalobos Silva,* Bernardo Tanur Tatz,* Janet Aguirre Sánchez,* Jesús Martínez Sánchez*

RESUMEN

El síndrome de antifosfolípidos se divide en primario (sin manifestaciones clínicas ni biológicas de ninguna otra enfermedad) y secundario (asociado con otras enfermedades, como lupus eritematoso sistémico, y otras afecciones autoinmunitarias). Algunos estudios prospectivos han demostrado correlación entre los anticuerpos anticardiolipina y el primer evento de trombosis venosa, el primer infarto de miocardio y los recurrentes accidentes cerebrovasculares. Se presenta el caso de una mujer con antecedentes familiares de evento vascular cerebral y diabetes mellitus tipo 2 a quien se diagnosticó síndrome de antifosfolípidos.

Palabras clave: síndrome de antifosfolípidos, evento vascular cerebral.

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome is divided into primary (without clinical and biological manifestations of another disease) and secondary (related to other diseases, such as systemic lupus erythematosus, and other autoimmune affections). Some prospective studies have demonstrated relation between anticardiolipin antibodies and the first event of venous thrombosis, the first myocardial infarction and the recurrent cerebral vascular accidents. This paper presents the case of a woman with familial data of cerebral vascular event and diabetes mellitus 2, who received the diagnosis of antiphospholipid syndrome.

Key words: antiphospholipid syndrome, cerebral vascular event.

El síndrome de antifosfolípidos suele manifestarse sobre todo en mujeres (80%) entre 20 y 40 años de edad. Se divide en primario (sin manifestaciones clínicas ni biológicas de ninguna otra enfermedad) y secundario (asociado con otras enfermedades, como lupus eritematoso sistémico, y otras afecciones autoinmunitarias). Los anticuerpos antifosfolípidos mejor estudiados son los anticardiolipina de la clase IgG e IgM, el anticoagulante lúpico y los responsables de la serología luética falsamente positiva. Los dos primeros tipos de anticuerpos antifosfolípidos se han encontrado incluso hasta en 5% de las personas jóvenes, que en apariencia se encuentran saludables. La prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos aumenta

con la edad, en especial si coexisten enfermedades crónicas.

Algunos estudios prospectivos han demostrado correlación entre los anticuerpos anticardiolipina y el primer evento de trombosis venosa, el primer infarto de miocardio y los recurrentes accidentes cerebrovasculares.

El anticoagulante lúpico y la elevada concentración de anticuerpos anticardiolipina de clase IgG incrementan el riesgo de trombosis incluso hasta en 5%.

COMUNICACIÓN DEL CASO

Mujer de 59 años de edad, originaria de Marruecos y residente de la Ciudad de México. Tiene antecedentes familiares paternos y maternos de evento vascular cerebral y de diabetes mellitus tipo 2, respectivamente. Es sedentaria y sabe que cursa con los siguientes padecimientos:

- Estenosis mitral de 15 años de evolución sin tratamiento actual.

* Hospital ABC.

Correspondencia: Dr. José E. Etulain González. Hospital ABC. Sur 136 esquina Observatorio, colonia Las Américas, CP 01120, México, DF. Recibido: octubre, 2005. Aceptado: noviembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

- Enfermedad fibroquística de la mama derecha con tratamiento hormonal (parches dérmicos).
- Depresión, con tratamiento médico.
- Evento vascular cerebral isquémico en octubre del 2004, en el cual se inició un protocolo de estudio por valvulopatía mitral, sin secuelas posteriores.
- Histerectomía y drenaje de un absceso apendicular que se trató quirúrgicamente.

Padecimiento

El 14 de marzo del 2005 ingresó al servicio de medicina interna para que le realizaran un cateterismo cardíaco y le programaran el cambio de la válvula mitral. En el cateterismo preoperatorio las arterias coronarias se apreciaron normales y en la ecografía transtorácica se observó dilatación de la aurícula y del ventrículo izquierdo. El tamaño de las cavidades derechas era normal, tenía insuficiencia mitral grave, insuficiencia tricuspídea leve, presión sistólica de la arteria pulmonar de 38 mmHg y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo del 55%. El 16 de marzo se le cambió la válvula; se le colocó un modelo St. Jude número 25, sin complicaciones transoperatorias. Ingresó al servicio de medicina interna en condiciones hemodinámicas estables, con efecto de los anestésicos y ventilación mecánica controlada. Se le inició reanimación hídrica, vigilancia de las arritmias y optimización hemodinámica. Se utilizó norepinefrina a la dosis de 5 µg/minuto y dobutamina a 2 µg/kg/minuto. La presión capilar pulmonar promedio fue de 15 cmH₂O, con gasto cardíaco adecuado y resistencias vasculares sistémicas de 1,150 a 1,300 dinas. El 15 de marzo se le extubó con éxito.

El 18 de marzo la paciente estaba mejor: alerta, orientada en las tres esferas, con frecuencia respiratoria adecuada y sin síndromes pleuropulmonares, hemodinámicamente estable, con períodos de fibrilación auricular y frecuencia de respuesta ventricular de 154 latidos por minuto. Se le trató con adenosina y mejoró; asimismo, se utilizó anticoagulación con sintrom, hasta alcanzar un INR de 3.3. Por tener mejoría clínica se pasó a la unidad de cuidados intermedios. La evolución fue favorable y se le dio de alta con los siguientes resultados de laboratorio: TP 55.2 s; INR 3.95; TPT 28.8 s; fibrinógeno 223 mg/100 mL; glucosa 99 mg/100 mL; BUN 19 mg/100 mL; creatinina .8 mg/100 mL; Hb 14.3 g/dL; Hto 42.6%; plaquetas 234,000 células/100 mL.

El 10 de abril ingresó de nuevo al servicio de medicina interna con disnea de medianos esfuerzos, que progresó a disnea de reposo; asimismo, manifestó náusea y vómito de contenido gastroalimentario durante cuatro a cinco veces al día, sin dolor. Ingresó deshidratada, en mal estado general, con ingurgitación yugular de primer grado, chasquido de la válvula protésica mitral, sin reflujo hepatoyugular periférico, con pulsos distales de amplitud disminuida y llenado capilar de cuatro segundos.

Al día siguiente aumentó la disnea, debido al incremento de la frecuencia respiratoria, y tuvo taquipnea y disociación toracoabdominal; persistió el trastorno hidroelectrolítico y la ingurgitación yugular. En los estudios paraclínicos se demostró acidosis metabólica. Se le pasó a la unidad de cuidados intensivos, se le realizó intubación orotraqueal y se le dio tratamiento hemodinámico intensivo con reanimación hídrica y vasopresores.

En el electrocardiograma se apreciaron: arritmias, fibrilación auricular y bloqueo de la rama izquierda. El ecocardiograma transtorácico mostró: prótesis mecánica funcional, área de 3.6 cm, insuficiencia tricuspídea moderada, presión sistólica pulmonar de 40 mmHg, hipertrofia concéntrica, aumento de la refringencia con apariencia de infiltrado, FEV₁ del 40 al 45% y derrame pericárdico grave, de aproximadamente 600 cc³, en la cara lateral y apical; no tuvo colapso total. Se diagnosticó insuficiencia respiratoria aguda tipo I, debida a insuficiencia cardiaca-acidosis láctica y a insuficiencia renal aguda prerrenal.

Los hallazgos hematológicos reportaron: ausencia de sangrado, púrpura o petequias, TTP normal, TT normal, fibrinógeno normal y TP sin coagular (mayor de 200 segundos).

El 11 de abril se le realizó ventana pericárdica por derrame pericárdico, que ocasionó taponamiento pericárdico. Se encontró líquido cetrino (500 mL) y no hubo sangrado activo. El procedimiento terminó sin incidentes y se dejaron dos drenajes pericárdicos, uno retrocárdico y otro retroesternal.

En las primeras horas del postoperatorio tuvo elevación súbita de transaminasas glutámicas oxalacéticas (TGO) (957 U/L) y pirúvicas (TGP) (595 U/L), FA 292 U/L, bilirrubinas totales 4.3 mg/dL, bilirrubinas directas 3.2 mg/dL, TP más de 100 segundos, INR 10,

TPP 45 s, plaquetas 149,000 cel/mm³, antitrombina III 41%, DD 8,815 ng/mL, fibrinógeno 378 mg/dL y productos de la degradación de la fibrina 16 mg/dL. Lo anterior sugirió una hepatitis fulminante.

Continuó con elevación del patrón enzimático, las aminotransferasas se incrementaron, con TGO 1,788 U/L; TGP 1,123 U/L; FA 244 U/L; bilirrubinas totales 4.6 mg/dL; TP 31 s; INR 2.3; TPT 32 s; TT 18 s y leucocitosis.

Los hallazgos hematológicos concluyeron que el daño hepático se debió a la hipovolemia, a la operación y, quizás, a una causa infecciosa. El cultivo de líquido pericárdico fue negativo; sin embargo, se trató con levofloxacina y vancomicina.

Durante las primeras 72 h mejoró hemodinámicamente, se retiraron los inotrópicos, continuó con ventilación en fase de destete y se inició aporte nutricional por vía enteral. Más tarde no tenía leucocitosis, el daño hepático, renal y los tiempos de coagulación se habían corregido y la trombocitopenia no tenía datos de sangrado.

Sólo persistía con febrícula y períodos de broncoespasmo. Tenía estertores subescapulares bilaterales, con opacidades micronodulares. Dicho cuadro sugirió un proceso infeccioso y neumónico, por lo que se valoró en neumología.

Se le extubó al séptimo día; desde el punto de vista clínico estaba mejor y no cursaba con síndrome pleuropulmonar. Los leucocitos estaban normales y sólo persistía el derrame pleural, que no afectaba la mecánica pulmonar.

Los resultados hematológicos fueron: plaquetas 216,000 e INR 1.4. Se inició anticoagulación y se trató con heparina de bajo peso molecular. Desde el punto de vista hemodinámico se encontraba estable y comenzó a tolerar la alimentación. Se pasó a la unidad de terapia intermedia y a su egreso sólo quedaron pendientes sus concentraciones de cromo; durante el mismo se observó una anticoagulación que alcanzó un INR de 2.88. En la ecografía transtorácica de control se apreció: dilatación de las cavidades derechas de la aurícula y del ventrículo, área de válvula protésica de 2.2, normofuncional, FEV₁ del 50%, PAP 30 mmHg y función cardiopulmonar sin alteraciones agudas. Los marcadores para la hepatitis sólo tenían memoria IgA.

El 11 de mayo ingresó al servicio de cuidados intermedios por ataque al estado general, debilidad muscular generalizada, con fuerza muscular de 3/5 en los segmentos proximales y distales y desvanecimiento y adormecimiento de la comisura labial a la derecha. A la exploración física se observó alerta, orientada en las tres esferas, ansiosa, con funciones mentales alteradas, ruidos cardíacos arrítmicos, frecuencia de 85 latidos por minuto, con soplo sistólico regurgitante de 2/4, ruidos respiratorios con estertores crepitantes, audibles al final de la espiración y bilaterales en las regiones subescapulares. Los datos paraclínicos más importantes fueron: hemoglobina 13.6 g/dL; hematocrito 40.7%; leucocitos 6,400; tiempo de protrombina (TP) 15.9 s; INR 1.22; tiempo de tromboplastina (TTP) 26 s; tiempo de trombina (TT) 15 s; fibrinógeno 262 mg/dL; dímero D 2,102 UI. En la radiografía de tórax postero-anterior se apreció ceñidación del flujo vascular bilateral y crecimiento de la silueta cardiaca. En el electrocardiograma se observó fibrilación auricular, con frecuencia ventricular media de 140 latidos por minuto. Se realizaron estudios especializados, como tomografía axial computada helicoidal, en la que se encontró: derrame pleural bilateral de predominio derecho, incremento de la trama broncovascular pulmonar y ausencia de tromboembolia pulmonar. La valoración neurológica reportó: hemiparesia, desviación de la comisura labial a la derecha y balbuceo. En la resonancia magnética se observó amputación de la arteria cerebral media derecha en M2, llenado por colaterales sin alteración en difusión e hipoperfusión en territorio de dicha arteria mediante la técnica de perfusión. Se propusieron dos posibilidades diagnósticas:

1) Trombo agudo concomitante con fibrilación auricular, con formación rápida de colaterales y lisis parcial del trombo.

2) Isquemia cerebral transitoria en un sitio vascular con estenosis, que permitió el llenado paulatino por colaterales.

Se inició la anticoagulación formal con infusión de heparina y se monitoreó de forma continua durante el tiempo de tromboplastina. Se vigiló la actividad electroencefalográfica, que demostró ser lenta frontotemporal derecha, lo que indica disfunción e hipoperfusión de esta zona. Se dio de alta de este

servicio y se trasladó al de medicina interna porque se observó mejoría (figura 1).



Figura 1. Electroencefalograma que muestra lentitud de la actividad frontotemporal derecha.

El 12 de mayo manifestó deterioro neurológico, con disminución de la escala de Glasgow a nueve puntos. Se encontraba desorientada en tiempo, persona y espacio, lo que se atribuye a la disminución del flujo por las ramas colaterales, razón por la cual se decidió su ingreso a terapia intensiva. Se encontraba consciente, tranquila y bien hidratada. Los estudios paraclínicos reportaron: Na 137 mEq/L; K 3.8 mEq/L; Hb 17.4 g/dL; Hto 52%; leucocitos 9,900 cel/dL; urea 19 mg/dL; creatinina 1.0 mg/dL; glucosa 85; TP 15; INR 1.15; TPT 139; fibrinógeno 353 y plaquetas 178,000. Tuvo fibrilación auricular con bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His (BIRDHH) y BFA. En la radiografía se apreció cardiomegalia grado II, con sospecha de embolismo pulmonar; se le realizó una tomografía axial computada helicoidal que resultó negativa. Se mantuvo la presión de perfusión cerebral, al igual que la tensión arterial media de 80 mmHg, a expensas de vasopresores.

El 13 de mayo se le realizó una angiografía cerebral vía cateterización de la arteria femoral derecha. Se observó que la arteria cerebral media derecha estaba recanalizada y ocluida una pequeña rama parietal distal, con flujo colateral dependiente de la arteria cerebral posterior. Los neurólogos informaron que había migración del trombo a una rama parietal distal, lo que modificó la gravedad y el pronóstico del caso. Se cambió la infusión de heparina no fraccionada por enoxaparina. En la tomografía axial computada de control no se apreció sangrado y sí una zona hipodensa subcortical en el lóbulo temporal derecho. Las zonas de infarto en la región señalada manifestaron riesgo de transforma-

ción hemorrágica. El ecocardiograma transesofágico mostró humo en ambas aurículas, válvula mitral rígida y estenosis mínima (valvulopatía reumática inactiva con doble lesión mitral). La fracción de eyección fue del 54% y el área valvular mitral de 0.75 mm².

Se solicitó la interconsulta con el servicio de neurocirugía; este caso no fue apto para tratamiento invasor. El 14 de mayo la paciente inició con fiebre, por lo que se solicitó un ecocardiograma transesofágico (figura 2), en el que se detectó un trombo en el ápex de la orejuela izquierda. Ese mismo día se realizó un ultrasonido

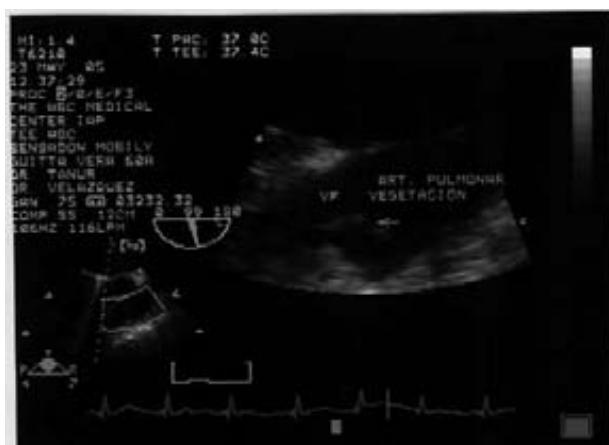




Figura 3. Ultrasonido Doppler del miembro pélvico derecho que muestra trombosis venosa y oclusión embólica aguda.



Figura 4. Ecocardiograma transesofágico que muestra la orejuela izquierda libre de trombos.

El 22 de mayo se reportaron hemocultivos positivos para *Staphylococcus epidermidis*, por lo que se continuó el tratamiento con vancomicina. El 23 de mayo el ecocardiograma transesofágico mostró vegetación de 4 mm, móvil en la válvula pulmonar, sin datos de trombos, por lo que se sospechó endocarditis derecha. Recibió tratamiento con antimicrobianos y mantuvo su anticoagulación con INR entre 2.4 y 4. El 26 de mayo el ecocardiograma transesofágico ya no mostró trombo alguno.

Los eventos trombóticos repetidos, más la valvulopatía, sugirieron el síndrome de anticuerpos

antifosfolípidos. El 30 de mayo se le realizó una traqueostomía por intubación prolongada (figura 5).



Figura 5. Imagen radiográfica que pone de manifiesto la traqueostomía por intubación prolongada.

El 31 de mayo se confirmó el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos al encontrar títulos altos de anticuerpos anti- β_2 glucoproteína 1 IgM y anticuerpos antifosfatidiletanolamina IgA positivos a títulos altos. Se apreció que la concentración del antígeno Ca 125 estaba elevada; por ello se pensó en la posibilidad de neoplasia ginecológica o de síndrome paraneoplásico; ambos se descartaron con el estudio PET. Debido a este hallazgo recibió, durante cinco días, gammaglobulina IV (400 mg/kg/d). Continuó con fiebre; sin embargo, hubo reducción importante de la proteína C reactiva, lo que disminuyó el proceso inflamatorio sistémico. Se le dieron pulsos de metilprednisolona, aspirina y warfarina, como parte del tratamiento.

A partir de entonces, continuó con mayor estabilidad, con lenta mejoría en su estado general y con mejoría desde el punto de vista neurológico. No obstante, ha requerido seguir con ciclos de gammaglobulina IV a dosis de 0.02 mL/kg y pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg, debido a la trombopenia grave y persistente hasta el momento actual, así como con tratamiento antimicrobiano (antipseudomonas), ya que cursó con un cuadro respiratorio.

En la actualidad permanece con tratamiento antiocoagulante con warfarina, sin complicaciones y con mejoría del estado neurológico.

REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Aún se desconoce el mecanismo de acción del síndrome de antifosfolípidos. Los fosfolípidos son componentes esenciales de las membranas celulares y participan de manera activa en el sistema hemostático. A raíz de estudios en modelos animales se ha sugerido que los anticuerpos antifosfolípidos son importantes en los síntomas asociados con el síndrome de antifosfolípidos.

La teoría más importante implica la activación de células endoteliales por la unión de anticuerpos antifosfolípidos, lo que aumenta las moléculas de adhesión y altera la síntesis y secreción de citocinas y prostaciclinas.^{1,2,3} La segunda teoría se enfoca al daño oxidativo del endotelio vascular. Los macrófagos toman la lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada y esto daña a las células endoteliales. Los autoanticuerpos para las LDL oxidadas se asocian con los anticuerpos anticardiolipina y algunos de éstos reaccionan con las LDL oxidadas. Los anticuerpos anticardiolipina sólo se unen a cardiolipinas oxidadas, lo que sugiere que éstos sólo reconocen fosfolípidos oxidados.⁴

La tercera teoría se basa en la acción de los anticuerpos antifosfolípidos en los fosfolípidos unidos a proteínas implicados en la regulación de la coagulación. Aunque poco se conoce acerca de la función de la beta-2 glucoproteína 1, se sabe que ésta actúa como anticoagulante natural.

Los anticuerpos antifosfolípidos también actúan en la heparina, protrombina, proteína C y tromboplastina.⁵ Aún no está claro por qué los fosfolípidos celulares y los que están unidos a proteínas son blanco de los anticuerpos. Quizá se requiera un daño en la membrana celular para que los anticuerpos antifosfolípidos se unan a las células. Así, algunos anticuerpos antifosfolípidos reaccionan con plaquetas activadas y células en apoptosis que exponen fosfolípidos aniónicos en su superficie al perder la distribución normal de los fosfolípidos de membrana.⁶ El síndrome de antifosfolípidos puede manifestarse de múltiples formas, entre ellas: trombosis venosas y arteriales, abortos espontáneos recurrentes, trombocitopenia, *livedo reticularis*, cefaleas migrañas, disfunción neurológica, enfermedad renal, hipertensión pulmonar, necrosis avascular e insuficiencia adrenal.^{7,8}

Trombosis

La trombosis venosa es más frecuente que la arterial, sobre todo la de la pantorrilla. Otras posibles localizaciones son: renales, hepáticas y retinianas. Las trombosis arteriales más comunes son las cerebrales, aunque también pueden manifestarse como trombosis de las arterias coronaria, renal, mesentérica o como occlusiones de *bypass*.

Enfermedad cerebrovascular

Ocurren accidentes isquémicos transitorios (simples o múltiples) o cerebrovasculares, que a menudo recurren, lo que origina demencia o gran variedad de déficits neurológicos temporales o permanentes, como: mielopatía transversa, epilepsia, corea, demencia multiinfarto, síndrome de Guillain Barré, amnesia transitoria global, enfermedad de la motoneurona, depresión y pseudotumor cerebral.⁹ Algunos se deben a trombosis arteriales y otros tienen causa embolígena (endocarditis de Libman Sacks); pueden crear confusión con psicosis esteroidea, meningitis aséptica y esclerosis múltiple. Debe sospecharse en pacientes jóvenes sin factores de riesgo.

Trombosis venosa

Tiene correlación con las concentraciones de anticuerpos anticardiolipina. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico y con anticuerpos anticardiolipina tienen alta incidencia de trombosis.

Enfermedad pulmonar

Las enfermedades pulmonares más comunes son: embolismo pulmonar, infarto e hipertensión pulmonar tromboembólica y no tromboembólica. También se observan casos de trombosis microvascular pulmonar, capilaritis pulmonar y hemorragia alveolar.¹⁰ Se ha descrito el síndrome postparto, que consiste en: fiebre, dolor pleurítico, disnea e infiltrados parcheados.

Enfermedad cardiovascular

El engrosamiento valvular y la manifestación de vegetaciones (válvula mitral y aórtica) ocasionan: insuficiencia valvular, embolias cerebrales y cuadros sugerentes de endocarditis infecciosa (fiebre, hemorragias subungueales, hemocultivos negativos). Asimismo, provocan: trombos intracavitarios,

cardiomiopatía (trombosis en la microcirculación miocárdica), prematura reestenosis de *bypass* y enfermedad periférica vascular.

A pesar de esto, existe controversia de la asociación entre el síndrome de antifosfolípidos y el incremento de la incidencia de infarto de miocardio.¹⁰

Manifestaciones hematológicas

Trombocitopenia y púrpura trombótica trombocitopénica (microangiopatía trombótica). A mayor número de anticuerpos anticardiolipina IgG, mayor trombopenia y mayor riesgo de trombosis.

Episodios de sangrado

Debe sospecharse la existencia de anticuerpos pro-trombóticos cuando un paciente con síndrome de antifosfolípidos cursa con sangrado antes que con trombosis.

Enfermedad renal

No está clara su fisiopatología. Parece ser consecuencia de la trombosis y la estenosis de las arterias renales y de los depósitos de fibrina en los glomérulos. La clínica varía desde:¹¹

- Proteinuria < 2 g/día, con función renal normal.
- Insuficiencia subaguda con proteinuria y alteración del sedimento.
- Hipertensión grave y dolor en flanco, uni o bilateral, en pacientes con infartos renales.

Glándulas suprarrenales

Enfermedad de Addison debida a trombosis de las arterias suprarrenales.

Enfermedad gastrointestinal

Sangrado, dolor abdominal, abdomen agudo, necrosis esofágica con perforación o ulceración gástrica gigante o atípica duodenal. Lo anterior debido a isquemia en el esófago, el estómago, el duodeno, el ileo o el colon.

Manifestaciones cutáneas

Livedo reticularis, enfermedad de Degos (papulosis atrófica maligna), necrosis cutánea e infartos, hemorragias subungueales, tromboflebitis, gangrena digital, ulceraciones en la piel y lesiones parecidas a la vasculitis (nódulos y máculas).

Otras enfermedades reumatólogicas

Se han visto anticuerpos antifosfolípidos en 20% de las polimialgias reumáticas y de las arteritis de células gigantes, aunque su existencia en estos pacientes no se relaciona con incremento del riesgo de trombosis.

Pérdidas fetales recurrentes

A menudo ocurren a partir de la décima semana del embarazo,¹² aunque estudios más recientes han extendido los efectos dañinos de los anticuerpos antifosfolípidos a mujeres con pérdidas recurrentes preembriónicas y embrionarias. Incluso hasta en 10 al 20% de éstas, dichos anticuerpos aparecen sin otra causa médica que los justifique.^{13,14} Se desconocen los mecanismos patogénicos:

Trombosis progresiva de la microcirculación de la placenta que puede ocasionar insuficiencia placentaria, aunque no se han hallado áreas de infartos en todas las placas.¹⁵ Los anticuerpos antifosfolípidos también pueden dañar la invasión trofoblástica y la producción hormonal, lo que genera pérdidas preembrionarias, embrionarias y fetales e insuficiencia uteroplacentaria.¹⁶

El recién nacido sólo manifiesta retraso en el crecimiento.

La preeclampsia es frecuente en mujeres embarazadas con anticuerpos antifosfolípidos.

Trombocitopenia

Es relativamente común en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, aunque no tan grave para causar hemorragia. El número de plaquetas suele permanecer estable durante años, pero en algún momento hay un descenso que puede ser importante.

Algunos pacientes con síndrome antifosfolípido pueden sólo cursar con trombocitopenia y más tarde tener trombosis o pérdidas fetales. Determinados pacientes también manifiestan anemia hemolítica, demostrada mediante la prueba de Coombs directa positiva (síndrome de Evans).

Técnicas de laboratorio

La existencia de anticuerpos antifosfolípidos puede detectarse mediante:

Pruebas coagulométricas dependientes de fosfolípidos para anticuerpo anticoagulante lúpico

De forma indirecta detectan la existencia de anticuerpos dirigidos contra la fracción fosfolipídica del

complejo activador de la protrombina. Además de las pruebas de coagulación rutinarias (tiempo de protrombina, de tromboplastina parcial o de cefalina, que son pocos sensibles) se utilizan otras técnicas (tiempo de tromboplastina parcial activado o cefalina-caolín, de inhibición de la tromboplastina tisular diluida, del veneno de víbora de Russel diluido, de caolín y de caolín modificado de Exner, que son muy sensibles).

Debe descartarse la existencia de una deficiencia factorial y de un anticoagulante antifactorial, mediante la incubación del plasma patológico con plasma normal o mediante la neutralización con plaquetas lavadas. Las anormalidades no son reversibles cuando el plasma del paciente se diluye 1:1 con plasma normal libre de plaquetas. Este procedimiento corrige los defectos de la coagulación debidos a déficit de los factores de coagulación. A pesar de la frecuente concordancia entre los anticuerpos anticoagulantes lúpicos y los anticardiolipina o anti- β 2 glucoproteína 1, éstos no son idénticos. En general, los anticuerpos anticoagulantes lúpicos son más específicos para el síndrome de antifosfolípidos, mientras que los anticuerpos anticardiolipina son más sensibles.

Técnicas reagínicas (serología luética falsamente positiva)
Indica la existencia de anticuerpos dirigidos contra una mezcla de cardiolipina, lecitina y colesterol.

Técnicas inmunológicas en fase sólida (anticuerpos anti-cardiolipina): ELISA y radioinmunoensayo

Permite la distinción del isotipo IgG e IgM y la cuantificación de los títulos. Los pacientes con mayor riesgo trombótico son los del isotipo IgG y con títulos moderados (20 a 80) o altos (> 80); es decir, la especificidad de los anticuerpos anticardiolipina aumenta con los títulos y es más alta para el isotipo IgG.¹⁷

En pacientes con positividad para otros anticuerpos antifosfolípidos, pero sin antecedentes de fenómenos trombóticos, es útil detectar anticuerpos anti- β 2 glucoproteína 1 mediante inmunoensayo, que mide la reactividad inmunológica a un fosfolípido o a fosfolípidos unidos a proteínas (cardiolipina y β 2 glucoproteína 1, respectivamente). Esto indica mayor riesgo de trombosis futuras y, por lo tanto, la necesidad de profilaxis. También es útil en pacientes con historia clínica sugerente de síndrome de antifosfolípidos, pero

con determinación negativa de anticuerpos antifosfolípidos por las otras técnicas.¹⁸

Por lo tanto, aunque no está incluida en los criterios diagnósticos del síndrome de antifosfolípidos, su existencia se asocia con fenómenos de trombosis y con otros acontecimientos de dicho síndrome.^{19,20}

Criterios diagnósticos

En un consenso reciente se simplificaron los criterios para el diagnóstico del síndrome de antifosfolípidos:²¹ manifestación de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio.

Manifestaciones clínicas:

- Trombosis vascular: uno o más eventos clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier tejido u órgano.

• Complicaciones del embarazo:

Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal en la décima semana de la gestación o después de ésta.

Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes o durante la semana 34 de la gestación.

Tres o más abortos espontáneos consecutivos, inexplicables, antes de la décima semana de la gestación.

Parámetros de laboratorio:

- Anticuerpos anticardiolipina: de los tipos IgG o IgM coexistentes en concentraciones moderadas o altas en dos o más ocasiones y con al menos seis semanas de intervalo (aún está pendiente definir las concentraciones bajas, medias o altas; muchos laboratorios usan 15 ó 20 unidades internacionales de fosfolípidos como el umbral que separa las concentraciones bajas de las moderadas de anticuerpos anticardiolipina; otros definen el umbral como 2.0 ó 2.5 veces el nivel medio de anticuerpos anticardiolipina o como el percentil 99 de las concentraciones de los mismos con respecto a la población normal).

Anticuerpos anticardiolipina IgG: título medio (20 a 80) o alto (> 80).

Anticuerpos anticardiolipina IgM: título medio (20 a 50) o alto (> 50).

Anticuerpos anticoagulantes lúpicos: detectados en la sangre en dos o más ocasiones, con al menos seis semanas de diferencia, esto de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Para diagnosticar el síndrome de antifosfolípidos primario o secundario debe buscarse la posible coexistencia de otra enfermedad autoinmunitaria. En el tipo secundario es más común que haya lesiones valvulares cardíacas, anemia hemolítica, concentraciones de C4 disminuidas y neutropenia.

Con frecuencia la primera manifestación del lupus eritematoso sistémico es el síndrome de antifosfolípidos. Por ello se recomienda la observación, al menos durante cinco años, antes de diagnosticar a un paciente con síndrome de antifosfolípidos primario. Aunque los anticuerpos antifosfolípidos también se asocian con otras enfermedades (infecciones, cáncer, uso de drogas, hemodiálisis), éstos son anticuerpos IgM que por lo regular se encuentran en concentraciones bajas y que no se relacionan con fenómenos trombóticos.²²

ASPECTOS GENERALES PARA EL TRATAMIENTO

La experiencia en el tratamiento de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y fenómenos trombóticos se basa, sobre todo, en estudios retrospectivos y, por lo tanto, son de valor limitado.²³

Tratamiento luego de un evento trombótico

En al menos tres estudios retrospectivos se ha observado el efecto de la anticoagulación para disminuir la recurrencia de trombosis.²⁴ El grado de protección contra trombosis venosas y arteriales se correlaciona de manera directa con el nivel de anticoagulación. Así, un tratamiento con warfarina de intensidad intermedia (INR 2.0-2.9) o alta (INR ≥ 3.0) disminuye de forma significativa la recurrencia de trombosis con respecto a un tratamiento de baja intensidad (INR ≤ 1.9). La aspirina sola es ineficaz para reducir el rango de recurrencias de trombosis. El tratamiento discontinuo con warfarina se asocia con el incremento del riesgo de trombosis e, incluso, de muerte, sobre todo en los primeros seis meses después de interrumpir el tratamiento anticoagulante;²⁵ por lo tanto, debe mantenerse la profilaxis de forma indefinida. El mantener una anticoagulación intermedia o alta es una cuestión que aún no se resuelve (complicaciones hemorrágicas). No parece ser necesario el tratamiento anticoagulante de por vida con acenocumarol-warfarina en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y

un solo evento de trombosis venosa. La mayoría de los expertos recomienda que todos los pacientes con síndrome de antifosfolípidos y con trombosis mayor (trombosis arterial o trombosis venosa profunda-embolismo pulmonar) o eventos recurrentes de trombosis reciban, de por vida, anticoagulación para mantener un INR ≥ 3.0 . Si a pesar del tratamiento anticoagulante hay eventos recurrentes de trombosis, la dosis de acenocumarol-warfarina debe elevarse para subir el INR o añadir aspirina al tratamiento. A algunos pacientes se les trata de manera innecesaria con estas recomendaciones. Es común que en éstos haya oscilación de los valores de anticoagulación, quizás debido a la propia oscilación de los títulos de los anticuerpos antifosfolípidos, por lo que se necesitan controles frecuentes de la coagulación.²⁶

Profilaxis en pacientes sin trombosis

En términos generales no se recomienda. Se aconseja la aspirina (81 mg/día) en los pacientes que constantemente tienen anticuerpos anticoagulantes lúpicos o títulos altos de anticuerpos anticardiolipina del isotipo IgG, en especial si coexisten otros factores de riesgo trombótico (hipertensión arterial, hiperlipidemia, tabaquismo, síndrome nefrótico o sedentarismo), o en presencia de anticuerpos anti-beta2 glucoproteína 1, aunque no está clara su capacidad de protección. Es importante reducir y evitar cualquier factor que predisponga la trombosis.

Es necesaria la profilaxis de las trombosis venosas con heparina en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos que han sido operados o que han estado en cama por largo tiempo. Asimismo, debe aconsejarse a las mujeres no tomar anticonceptivos orales, en particular si tienen alto contenido estrogénico. La hidroxicloroquina protege contra la trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico y con síndrome de antifosfolípidos secundario.

Agentes inmunosupresores

No está probada la utilidad de los corticoesteroides ni de los fármacos citotóxicos (ciclofosfamida). Las concentraciones de anticuerpos anticardiolipina son relativamente resistentes al tratamiento inmunosupresor y hay pocas pruebas de que estos medicamentos alteren el curso de la hipercoagulabilidad. No obstante,

debe considerarse en los pacientes que no reaccionen al tratamiento antitrombótico o en los que tengan algunos órganos afectados.

Tratamiento en situaciones específicas de enfermedad renal

El tratamiento es el mismo con y sin enfermedad renal. Debe tratarse a los pacientes con trombosis microangiopática en los glomérulos y pequeñas arterias o trombos en las grandes venas. En la insuficiencia renal aguda se recomienda, aunque con resultados inciertos, plasmaférésis o corticoesteroides y anticoagulación crónica (INR > 3), con o sin bajas dosis de salicilato. Los pacientes dializados con síndrome antifosfolípido tienen mayor riesgo de trombosis.

Trasplante renal

Los pacientes con antecedente de tromboembolismo y nefritis lúpica, que han evolucionado a un estadio final de la enfermedad renal, pueden beneficiarse del tratamiento anticoagulante después del trasplante.

Embarazo

El tratamiento ha evolucionado de manera considerable. Se ha visto que la asociación de heparina con dosis bajas de aspirina es más efectiva que la aspirina sola para conseguir nacimientos vivos en mujeres con síndrome de antifosfolípidos y pérdidas de embarazos;²⁷ no obstante, sigue sin determinarse la dosis.

Las mujeres con pérdidas preembrionarias y embrionarias recurrentes y sin antecedente de tromboembolismo deben tratarse con 5,000 unidades de heparina dos veces al día, y con dosis mayores si existe antecedente de tromboembolismo.^{28,29} Esto es menos claro en las mujeres con pérdidas durante el periodo fetal pero sin antecedente de tromboembolismo, aunque se recomienda tromboprofilaxis con 15,000 a 20,000 U de heparina diarias.³⁰

Debe realizarse una ecografía Doppler de la circulación umbilical si aparecen signos de oclusión de la arteria umbilical o sufrimiento fetal, e inducir el parto o hacer una cesárea.

Manifestaciones hematológicas

Los pacientes con síndrome de antifosfolípidos y trombocitopenia media no suelen requerir tratamiento. En

cambio, no está claro el tratamiento de una marcada trombocitopenia (alto riesgo de sangrado):

Se han recomendado corticoesteroides y, si es necesario, globulina inmunitaria intravenosa para obtener concentraciones > 50,000/mm³.

Tratamiento hormonal (danazol, andrógeno atenuado) y anticoagulación.

La aspirina a dosis bajas también ha normalizado las plaquetas en algunos pacientes que no reaccionan a los esteroides orales.

Otras posibilidades son: dapsona y cloroquina.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Una minoría de pacientes con síndrome antifosfolípido manifiesta un síndrome agudo y devastador que se distingue por múltiples oclusiones vasculares simultáneas por todo el organismo, lo que provoca la muerte en muchas ocasiones.

El síndrome antifosfolípido catastrófico se define por la afectación de, por lo menos, tres diferentes órganos sistémicos en días o semanas, con histopatología de múltiples oclusiones de grandes o pequeños vasos. El riñón es el órgano más afectado, seguido de los pulmones, el sistema nervioso central, el corazón y la piel. En 25% de los pacientes con este síndrome ocurre coagulación intravascular diseminada.

Las manifestaciones microvasculares incluyen: microangiopatía trombótica renal, distrés respiratorio del adulto, microinfartos cerebrales y microtrombosis miocárdicas. La mayoría de los pacientes con afectación renal tiene hipertensión, frecuentemente maligna, y requiere diálisis en 25% de los casos. La muerte ocurre en 50% de los casos y, por lo general, es por insuficiencia multiorgánica. El síndrome antifosfolípido catastrófico puede desencadenarse por infecciones, suspensión del tratamiento anticoagulante y uso de fármacos, como los anticonceptivos orales.³¹

Si se sospecha debe realizarse plasmaférésis junto con una anticoagulación intensa. La inmunosupresión no da buenos resultados.

DISCUSIÓN

Veinte años después del descubrimiento de los anticuerpos anticardiolipina y del síndrome de trombosis

espontánea con muerte fetal, y luego de aproximadamente 3,500 publicaciones en que el término síndrome antifosfolípido ha sido utilizado, todavía no se encuentran pruebas científicas suficientes para su tratamiento.

Su espectro dificulta la pronta clasificación del riesgo y las opciones terapéuticas.^{28,29}

La combinación de eventos tromboembólicos arteriales y venosos, junto con los anticuerpos antifosfolípidos definen este síndrome. Existen dos formas de manifestación: síndrome primario, en el que no existen datos de alguna enfermedad de base, y síndrome secundario, que ocurre de manera concomitante con alguna otra enfermedad, en especial con lupus eritematoso sistémico.^{28,29}

En 1998, en una reunión internacional de expertos (Sapporo), se establecieron los criterios para definir el síndrome de antifosfolípidos. La trombosis puede manifestarse en cualquier órgano o tejido, salvo la trombosis venosa superficial; debe confirmarse por imagen, ultrasonido o histopatología. En la evaluación histopatológica la inflamación puede no encontrarse en las paredes vasculares. También son parte del criterio clínico las complicaciones durante el embarazo, que consisten en una o más muertes fetales sin causa aparente, uno o más nacimientos prematuros, o tres o más abortos espontáneos consecutivos.

Para definir el síndrome de antifosfolípidos se requiere la existencia de anticoagulante lúpico y de anticuerpos anticardiolipina. Estos deben encontrarse en dos o más ocasiones, por lo menos con una diferencia de seis semanas.¹⁶

En el caso clínico presentado se demostraron, mediante estudios de imagen (angiorresonancia y arteriografía cerebral), eventos vasculares cerebrales debidos a trombos en la arteria cerebral media; por ecocardiografía se demostró un trombo en el ápex de la orejuela izquierda y por ultrasonido trombosis venosa profunda y oclusión de la arteria femoral en el miembro pélvico derecho. El diagnóstico se realizó al encontrar títulos altos de anticuerpos anti- β 2-glucoproteína 1 IgM y anticuerpos antifosfatidiletanolamina IgA positivos a títulos altos.^{20,21}

El diagnóstico definitivo del síndrome de antifosfolípidos requiere por lo menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio. No existen límites determinados

entre el intervalo de manifestación clínica y los hallazgos de laboratorio positivos.

En diversos estudios se menciona a la anticoagulación prolongada como el tratamiento de elección para el paciente con trombosis y con síndrome de antifosfolípidos. Sin embargo, aún no se establece la intensidad óptima de coagulación.^{20,21}

En este caso clínico fue importante mencionar la trombosis cerebral, valvular, mitral y de los miembros pélvicos (venosa y arterial), a pesar de que en internamientos anteriores se le dio de alta con un INR de 3.5 a 3.9, lo que demuestra un claro estado protrombótico.

En un estudio realizado en 66 pacientes, con síndrome de antifosfolípidos y trombosis previa, todos recibieron anticoagulación oral y se mantuvo un rango de INR de 3.5. A todos se les realizó un seguimiento de sangrado mayor y de los eventos trombóticos durante 12 meses. Se concluyó que el riesgo de sangrado intracraneal y fatal en pacientes con INR de 3.5 es similar que en los grupos tratados con menor INR. La mayor parte de las recurrencias son en el mismo territorio del sitio de trombosis original.²⁰

El caso clínico presentado debe considerarse como una posibilidad diagnóstica frecuente en los pacientes con trombosis recurrentes en órganos o sistemas distintos. A pesar de diversos estudios acerca de este síndrome, aún no hay un consenso del manejo ideal ni de las concentraciones séricas para la anticoagulación óptima.

REFERENCIAS

1. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med 1992;117:997-1002.
2. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995;332:993-7.
3. Meroni PL, Raschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. J Autoimmun 2000;15:237-40.
4. Hörkkö S, Miller E, Dudi E, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids: recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1996;98:815-25.
5. Tincani A, Balestrieri G, Allegri F, et al. Overview on anticardiolipin ELISA standardization. J Autoimmun 2000;15:195-7.
6. Levine JS, Subang R, Koh JS, Rauch J. Induction of antiphospholipid autoantibodies by B2-glycoprotein I bound to

- apoptotic thymocytes. *J Autoimmun* 1999;12:143.
7. Barreiro García G, Egurbide Arberas MV, Álvarez Blanco A, Ugalde Espineira J, Aguirre Errasti C. Acute adrenal insufficiency caused by bilateral adrenal hemorrhage as first manifestation of antiphospholipid syndrome. Report of a case and review. *An Med Interna* 2002;19:19-22.
 8. Nayak AK, Komatireddy G. Cardiac manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome: a review. *Mo Med* 2002;99:171-8.
 9. Keswani SC, Chauhan N. Antiphospholipid syndrome. *J R Soc Med* 2002;95:336-42.
 10. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:195-8.
 11. Isom R, Nickolas TL, Radhakrishnan J. Nephrological and obstetric complications of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:819-29.
 12. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87:489-93.
 13. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcomes for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1008-12.
 14. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328-32.
 15. Rand JH, Wu X-X, Andree HAM, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome. A possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:1327.
 16. Di Simone N, Meroni PL, del Papa N, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000;43:140-50.
 17. De Groot PG, Derssen RHWN. Specificity and clinical relevance of lupus anticoagulant. *Vessels* 1995;1:22-26.
 18. Viard JP, Amoura Z, Bach JF. Association of anti-beta2 glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:181-6.
 19. Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME. Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 2000;15:163-72.
 20. Harris EN, Peirangeli SS, Gharavi AE. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, pathogenesis, and management. *J Med Assoc Ga* 2002;91:31-34.
 21. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
 22. Asherson RA. Antiphospholipid antibodies and syndrome. In: Lahita RG, editor. *Systemic lupus erythematosus*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1992;pp:587-635.
 23. Robey RA. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:238-42.
 24. Derkzen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:689-92.
 25. Prandoni P, Simioni P, Girolami A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost* 1996;75:859.
 26. Moll S, Ortell TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997;127:177-85.
 27. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135-44.
 28. Sullivan A, Branch DW. Can you manage antiphospholipid syndrome during pregnancy? *Cont Obstet Gynecol* 2001;46:100-22.
 29. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:122S-31S.
 30. Management of recurrent pregnancy loss. ACOG practice bulletin. No. 24. Washington: American College of Obstetrician and Gynecologist, 2001.
 31. Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195-200.