

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Syndrome of antiphospholipid antibodies

**Dr. Pedro Omar Pouymiró Pubillones,¹ MsC. Yalili Pouymiró Brooks^{1,2} y
MsC. Iarmila Pouymiró Brooks¹**

^I Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Policlínico Docente Municipal, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido es un trastorno multisistémico adquirido y una importante causa de trombosis venosas o arteriales, así como también de morbilidad en el embarazo. Puede ser primario o secundario, este último sobre todo en pacientes con lupus eritematoso sistémico, infecciones y consumo de algunas drogas. Se exponen determinados elementos sobre sus manifestaciones clínicas y los criterios de clasificación actualizados para el diagnóstico. El tratamiento se basa en medidas de profilaxis antitrombóticas y control de los factores de riesgo asociados; pero aún muchos aspectos clínicos y de laboratorio concernientes a esta hipercoagulabilidad por la presencia de anticuerpos contra los fosfolípidos, se hallan sujetos a discusión e investigación.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido, trombosis venosa, trombosis arterial, morbilidad gravídica, hipercoagulabilidad, profilaxis antitrombótica.

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome is an acquired multisystemic disorder and an important cause of venous or arterial thrombosis, as well as of morbidity in pregnancy. It can be primary or secondary, the last one mainly in patients with systemic lupus erythematosus, infections and consumption of some drugs. Certain elements on its clinical manifestations and the updated classification criteria for the diagnosis are exposed. The treatment is based on antithrombotic prevention measures and control of the associated risk factors; but many clinical and laboratory aspects concerning this hypercoagulability due to the presence of antibodies against phospholipids, are still under discussion and research.

Key words: antiphospholipid syndrome, venous thrombosis, arterial thrombosis, pregnancy morbidity, hypercoagulability, antithrombotic prevention.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF)¹ es una enfermedad autoinmune, sistémica, definida por la presencia de complicaciones tromboembólicas o morbilidad de la gestante, o ambas, dígase muerte fetal y/o abortos recurrentes y trombocitopenia, con títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos persistentes, tales como: anticoagulante del lupus (AL), anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM (aACL), así como anticuerpos IgG o IgM anti-beta 2 glicoproteína I.

Si bien este síndrome actualmente está bien definido, requirió varias décadas para lograr precisar los criterios diagnósticos. Desde su primera descripción en 1983, los hematólogos y obstetras han tenido una función preponerante; no obstante, resulta oportuno agregar determinados hechos históricos que condujeron a las nociones actuales de esta entidad clínica, los cuales se exponen en el acápite de la referencia histórica.¹

El SAF comprende presentaciones clínicas, tales como las trombosis venosas y arteriales, así como la detección de los anticuerpos anticardiolipinas (aACL) o anticoagulante del lupus, también denominados anticuerpos antifosfolípidos (aAFL).^{2,3}

Se plantea que esta entidad clínica podría ser el estado más común de hipercoagulabilidad adquirida y que ocurre en más de 2 % de la población general;⁴ sin embargo, no todos los pacientes con estos anticuerpos circulantes desarrollarán dicho síndrome, dado que los aAFL han sido hallados en 5 % aproximadamente de la población saludable.⁵

En años recientes, los anticuerpos antifosfolípidos y su cuadro clínico asociado, han sido reconocidos gradualmente en varias enfermedades autoinmunes y no autoinmunes. El vínculo entre los aAFL y las trombosis venosas y/o arteriales recurrentes se ha analizado en numerosos estudios retrospectivos y prospectivos y, al parecer, estos tienen una función importante y directa en la patogénesis del estado trombofílico en el mencionado síndrome.⁶

Los anticuerpos antifosfolípidos incluyen un grupo de autoanticuerpos heterogéneos y específicos para cierto número de antígenos diana, utilizados en el decursar del tiempo para capturar estos anticuerpos del plasma de los pacientes presuntamente afectados por el SAF.⁷ Los más comunes son los anticuerpos anticardiolipinas (aACL) y el anticoagulante del lupus.

Inicialmente, en 1963, se sugirió la posible relación entre trombosis y la presencia de un "anticoagulante del lupus". Desde entonces se plantea que el SAF, como es conocido en la actualidad, representa una agrupación de hallazgos clínicos y de laboratorio. De hecho, muchos de los pacientes con SAF tienen el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), mientras que en otros con aACL no están bien caracterizados los trastornos autoinmunes.

Este síndrome se caracteriza por trombosis recurrentes en personas jóvenes, abortos espontáneos recurrentes, trombocitopenia y niveles elevados de aAFL. Estos anticuerpos pueden ser de uno de los 3 idiotipos: IgG, IgM, e IgA.⁸ Aunque los individuos con SAF pueden tener LES, también suele presentarse en personas sin trastornos autoinmunes asociados.

A pesar de ser una entidad clínica ya reconocida a escala internacional, podría considerarse novedosa en este territorio. A juicio de los autores este es un proceso de gran importancia, pues existe una relación directa de este síndrome con la morbilidad y la mortalidad maternas, con la población joven en general, cuando se presenta, además de poseer gran trascendencia para otras especialidades, dígase, Medicina Interna, Cardiología, Reumatología, Nefrología y Obstetricia, por citar algunas.

REFERENCIAS HISTÓRICAS

Los primeros anticuerpos antifosfolípidos, que reaccionaban con antígenos de corazón bovino, fueron detectados en 1906 en pacientes con sífilis. Más tarde se identificó la cardiolipina, un fosfolípido mitocondrial.⁹

En la década de los 50, el SAF se definió como una entidad clínica, con el reconocimiento de 2 fenómenos inusuales: la prueba serológica para la sífilis (VDRL, por sus siglas en inglés) con resultado falso-positivo y el descubrimiento de un inhibidor de la coagulación no específico. Por su parte, los aAFL fueron detectados tempranamente (siglo XX), mediante ensayos inmunológicos usados en el diagnóstico de la sífilis.

Posteriormente, en 1907, un grupo de investigadores desarrollaron un ensayo de fijación del complemento para la sífilis (denominado reagina) y usaron como antígeno el fosfolípido (FL), derivado de extracto de hígado de fetos con sífilis congénita. Más tarde, en 1941, Pangorn demostró que las reaginas eran un FL aniónico y fueron renombradas cardiolipinas, pues comenzaron a ser aisladas del músculo cardíaco bovino y a utilizarse en conjunto con la lecitina y el colesterol como el antígeno en la prueba de floculación serodiagnóstica para la sífilis.

Como estas pruebas fueron usadas cada vez más para el tamizaje de un gran número de pacientes, se evidenció que una subpoblación de individuos con resultados positivos no mostró ningún síntoma clínico de la enfermedad. Asimismo, en 1952, Moore y Mohr estuvieron entre los primeros en identificar a estos individuos y encontraron que en dichas pruebas los resultados falso-positivo estaban asociados a otras múltiples enfermedades autoinmunes independientes de la sífilis; también se demostró que había una asociación entre esos hallazgos y el riesgo de desarrollar el LES.

Siete años más tarde Loeliger describió la presencia de un factor en algunos plasmas, que producía prolongación del tiempo de coagulación, y propuso la protrombina. En 1963, otros describieron la relación de este anticoagulante con trombosis, en vez de sangrado.

Por otra parte, la asociación de dicho anticoagulante con trombosis y muerte intrauterina fue descrita más tarde por otros investigadores. Posteriormente en 1972, Feinstein y Rapaport, introdujeron el término "anticoagulante del lupus" (AL), para un fosfolípido inhibidor directo de la cascada de la coagulación, identificado en la fracción gamma globulina del suero de los pacientes.

Dado que la mayoría de los pacientes con anticoagulante del lupus no padecían LES, el término es incorrecto; pero, por razones históricas, ha perdurado hasta hoy día.

El efecto anticoagulante es un fenómeno estrictamente *in vitro*, aunque algunos anticuerpos han sido identificados con efecto anticoagulante manifiesto *in vitro* y simultáneamente acción protrombótica *in vivo*.

En 1983 se desarrolló una prueba de radioinmunoensayo para la detección de anticuerpos anticardiolipinas (aACL) y en 1985, el primer test ELISA cuantitativo. Mediante esta, en una gran cantidad de pacientes con LES, mostraron que un subgrupo de personas con niveles elevados de anticuerpos aACL, tenían una elevada incidencia de fenómenos trombóticos y morbilidad del embarazo, lo cual condujo a la descripción del llamado "síndrome anticardiolipinas" o, indistintamente, síndrome antifosfolípido.¹⁰

Luego, a inicios de 1990, un grupo de investigadores reveló que algunos aACL requerían de la presencia de una proteína asociada a un fosfolípido del plasma (anti-beta 2 glicoproteína I) para ligarse a la cardiolipina,¹¹ que esta no posee una función específica conocida y la mejor explicación es que los autoanticuerpos presentes en los casos de SAF, inducen una nueva función para las glicoproteínas que son sintetizadas en el hígado.⁷ Recientemente se ha descubierto que estas sufren un cambio en su estructura al interactuar con superficies aniónicas o cargadas negativamente, que presuntamente condicionan su participación patogénica en el SAF.¹²

FUENTES Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Para llevar a cabo la presente investigación se hizo una búsqueda exhaustiva a fin de buscar evidencias en revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios de cohorte prospectivos, en las bases de datos siguientes: PubMed, Cochrane Library y SciElo.

¿QUE ES EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO?

El SAF es un desorden sistémico autoinmune, caracterizado por trombosis arterial y venosa, evolución desfavorable perinatal (para la madre y el feto), así como títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos. Ocurre en 2 formas distintas: la aislada o primaria (SAF primario), que se presenta en más de 50% de los pacientes, pero puede estar asociado con otras enfermedades autoinmunes, el denominado SAF secundario.

También se plantea que el lupus eritematoso sistémico es la entidad clínica asociada más común (de 20-35 % de los pacientes con LES desarrollan SAF secundario).^{2,4}

Una variante aguda del síndrome (síndrome antifosfolípido catastrófico) conduce a microangiopatía trombótica masiva e insuficiencia multiorgánica.

Los criterios de clasificación fueron actualizados en el 2006. Para confirmar el diagnóstico es necesario combinar los hallazgos clínicos y de laboratorio.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia del SAF primario en la población general es desconocida, pero se plantea que la incidencia del secundario, en las mujeres con LES, es de 30 % (de 1 a 20 por cada 100 000 mujeres). Los aAFL pueden presentarse en 50 % de los pacientes con esa afección y en 5 % de las personas saludables.¹³

Este síndrome ocurre principalmente en mujeres jóvenes de edad fértil, raramente se presenta en niños y solo 12 % de los pacientes superan los 50 años.

Con referencia a lo anterior, en un estudio cohorte, la edad media de diagnóstico fue de 34 años (con una desviación estándar 13 años), predominó el sexo femenino con una proporción de 1:3,5 con respecto al masculino (en el SAF primario) y 1:7 para el secundario, asociado a LES.⁸

En una investigación similar de 121 niños con SAF primario y secundario se obtuvo una edad media de 10,7 al inicio de la enfermedad (rango de 1,0-17,9) y una proporción de casi 1:1 entre ambos sexos.¹⁴

Como bien se plantea en la bibliografía médica, el SAF puede contribuir en la frecuencia de accidentes cerebrovasculares, especialmente en individuos jóvenes, en la ocurrencia de infarto agudo del miocardio, de enfermedad cardíaca coronaria y de anomalías valvulares.¹⁵

Otra manifestación importante del SAF es la comúnmente fatal forma catastrófica, con un índice de mortalidad de 50 %, la cual puede ocasionar, de manera acelerada, insuficiencia multiorgánica; esta forma solo ocurre en menos de 1% de todos los pacientes afectados con dicho síndrome.⁴

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La causa actual de SAF es desconocida, pero se plantea que es multifactorial. Este puede comprometer casi cualquier órgano de la economía, pero solamente la trombosis vascular y las pérdidas fetales recurrentes están incluidas en los criterios diagnósticos actuales.² El síndrome se caracteriza por la presencia de una familia heterogénea de autoanticuerpos contra las proteínas asociadas a los fosfolípidos. Los anticuerpos aAFL también son hallados en otras enfermedades autoinmunes, en pacientes tratados con procainamida y la clorpromazina, en niños con infecciones virales recientes, en pacientes con infecciones (sida, hepatitis, malaria y otras), enfermedades malignas y, en ocasiones, en individuos sanos previamente.¹⁶

TRASTORNOS ASOCIADOS⁹

- Enfermedades inmunológicas: lupus eritematoso sistémico (25-50 %), púrpura trombocitopénica idiomática, artritis reumatoide y psoriásica, síndrome de Sjögren, arteritis de células gigantes/polimialgia reumática, enfermedades mixtas del tejido conjuntivo, esclerosis sistémica, enfermedad de Behcet, poliarteritis nudosa, dermatomiositis/polimiositis, anemia hemolítica autoinmune y hepatitis crónica activa
- Neoplasias: tumores sólidos, leucemias, desórdenes linfoproliferativos/enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y micosis sistémica
- Enfermedades hematológicas: enfermedad de von Willebrand, mielofibrosis y paraproteinemias
- Enfermedades infecciosas: sífilis, enfermedad de Hansen, tuberculosis, micoplasma, enfermedad de Lyme, malaria, sida, hepatitis A y C, mononucleosis, adenovirosis, parvovirosis, sarampión, varicela e infecciones bacterianas (endocarditis y sepsis).
- Enfermedades neurológicas: miastenia gravis, esclerosis múltiple y jaqueca (hemicranea).
- Medicamentos: clorpromazina, fenitoína, hidralazina, procainamida, quinidina, estreptomicina y fenotiazina.

Los mecanismos y la fisiopatología de los síntomas clínicos vinculados con el SAF son extremadamente heterogéneos. Aunque se ha progresado en cuanto a la comprensión

de la patogénesis, aún persisten dificultades al identificar a los pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Teniendo en cuenta que la incidencia de síntomas clínicos es elevada y estos pueden ser causados por otros factores subyacentes, el diagnóstico de SAF se basa predominantemente en los resultados de los exámenes complementarios, donde se requiere detectar anticuerpos antifosfolípidos, por definición; sin embargo, el diagnóstico de laboratorio se dificulta por la falta de normas o “reglas de oro”.

Los criterios de clasificación del SAF, según consenso internacional de Sydney (2006),² conducen a un mejoramiento sustancial del diagnóstico, aunque múltiples aspectos que resultan polémicos se mantienen sin solución.

Por otra parte, los criterios serológicos que definen el SAF han sido muy debatidos.¹⁷⁻¹⁹ Recientemente, el Subcomité de Normalización Científica de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia,²⁰ en guías más rigurosas, obtenidas mediante declaración de Consenso Internacional, brindó detalles y especificaciones útiles acerca de la detección del anticoagulante del lupus.

La causa de la producción de autoanticuerpos contra las proteínas ligadas al fosfolípido, como la anti-beta 2 glicoproteína I es bastante desconocida.^{21, 22}

Los aAFL afectan la cascada de la coagulación y la inflamación. En un proceso mediado por la beta 2 glicoproteína I, los anticuerpos aAFL se unen a las plaquetas y a las células endoteliales, las activan e inducen un estado procoagulante. La unión de los anticuerpos también estimula el complemento, produce reclutamiento de otras células inflamatorias, activación del factor tisular, daño endotelial y, finalmente, trombosis.²³

Estas últimas desempeñan un rol importante en la mayoría de las manifestaciones clínicas del SAF. Al respecto, han sido propuestas múltiples teorías relacionadas con la aparición de este epifenómeno, tales como: la inhibición de los factores del sistema de la anticoagulación, la actividad fibrinolítica dañada, la interferencia con los factores de la coagulación y el complemento, así como la acción directa de los anticuerpos aAFL sobre la función celular, que explican la tendencia a la trombosis en los pacientes con el mencionado síndrome.^{24, 25}

Muchos pacientes desarrollan un evento trombótico “discreto” en ciertos sitios de su organismo, lo cual sugiere que puede existir un factor desencadenante o de riesgo adicional para el desarrollo de la trombosis (figura). Las infecciones, los daños endoteliales locales y el embarazo son posibles candidatos.¹³

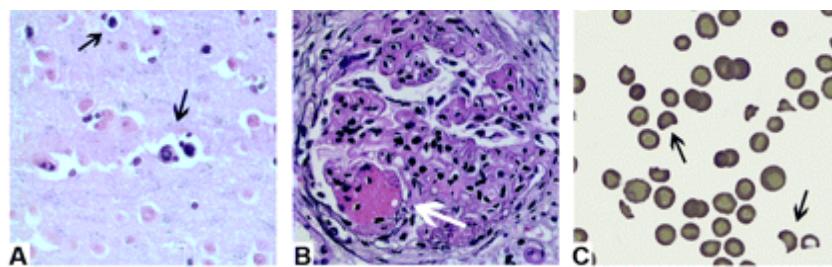


Fig. Hallazgos histológicos clásicos en un paciente con SAF catastrófico
A) Microtrombo cerebral (flecha). La fibrina del trombo se colorea con ácido fosfotúngstico-(hematoxilina); B) Microtrombo renal, presente prominentemente en un glomérulo (flecha); C) Frotis sanguíneo que muestra esquistocitos (células hemáticas rojas fragmentadas) formados por hebras de fibrina que rompen los eritrocitos e indican anemia hemolítica microangiopática. Tomado de BMJ. 2010¹³

EMBARAZO

La trombosis de la vasculatura placentaria fue inicialmente considerada la principal causa de evolución adversa del embarazo; no obstante, la trombosis placentaria y el infarto no son manifestaciones específicas del SAF, pero ocurre en otras condiciones, como la preeclampsia grave.^{26, 27}

En estudios *in vitro* y animales se ha mostrado que los aAFL pueden unirse directamente a las células del trofoblasto y causar injuria celular y respuesta inflamatoria local, como resultado de la activación de las vías clásicas y alternativa de la coagulación y la función del complemento, de manera que aporta importantes hipótesis en la fisiopatología de los abortos y/o muertes fetales. Lo que es más, esto mostró que el efecto protector de la heparina resulta de su actividad anticomplemento y no solo de su acción sobre la coagulación.²⁸

Los anticuerpos aAFL parecen ser la causa directa de la disfunción del trofoblasto, tanto como la activación del complemento en la interfase feto-madre, lo cual resulta en un intercambio ineficiente de componentes de la sangre en este binomio, que puede conducir precozmente al aborto, a la preeclampsia, a la restricción del crecimiento intrauterino e, incluso, a la muerte fetal intraútero.¹³

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza, en gran medida, por la sospecha clínica y por los hallazgos de laboratorio. Cuando las trombosis arteriales o venosas ocurren en pacientes que no poseen factores de riesgo o cuando los eventos trombóticos son recurrentes, se debe considerar el SAF.²⁹

Según los criterios consensuados para el diagnóstico del SAF (Sydney 2006),² la trombosis venosa profunda en los miembros, vinculada o no con embolismo pulmonar, es la manifestación más común del SAF, pero cualquier parte de la circulación venosa o arterial pueden estar involucradas, incluyendo la mesentérica, la portal, la intracranial y los vasos retinianos. El infarto isquémico es la manifestación arterial trombótica más frecuente, aunque también puede ocurrir infarto del miocardio, gangrena periférica y oclusión de cualquier vaso arterial, incluyendo los mesentéricos, adrenales o renales.³⁰

La trombosis debe ser confirmada por criterios objetivos de validación (hallazgos inequívocos mediante exámenes imagenológicos apropiados o histopatológicos). Para esta última confirmación, la trombosis debe estar presente sin evidencia de inflamación en las paredes de los vasos.

Para el diagnóstico definitivo de SAF se requiere la presencia de, al menos, un criterio clínico y un hallazgo de laboratorio, sin haber límites de intervalo entre estos.⁹

Existen también otros signos y síntomas que frecuentemente se encuentran vinculados al SAF, pero no están contemplados entre los criterios de Sydney,² entre los cuales figuran: enfermedad valvular cardíaca, livedo reticularis, trombocitopenia, neuropatía y manifestaciones neurológicas.

MORBILIDAD EN EL EMBARAZO²

Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales en la décima semana de gestación o después de esta, con morfología fetal normal documentada por ecografía o por examen directo del feto

Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de las 34 semanas de edad gestacional debido a preeclampsia severa o eclampsia, definidas por criterios estándares o formas reconocidas de insuficiencia placentaria.

Tres o más abortos espontáneos consecutivos e inexplicables, antes de la semana 10 de gestación, con exclusión de anormalidades anatómicas u hormonales maternas, así como causas cromosómicas maternas o paternas descartadas.

CRITERIOS DE LABORATORIO

La presencia en el plasma del anticoagulante del lupus en 2 o más ocasiones, al menos con 12 semanas entre ambas, detectados según se sugiere en las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.³¹

El hallazgo de títulos moderados o elevados de anticuerpos anticardiolipina (aACL) IgG o IgM en suero o plasma (>40 unidades de fosfolípido IgG o IgM [1 unidad es equivalente a 1mcg de anticuerpo], o >99 percentil) en 2 o más ocasiones, al menos con 12 semanas de intervalo, medidas por enzimas estándar vinculadas al test ELISA, de acuerdo con los procedimientos recomendados.^{2, 32}

El hallazgo de títulos medianos o elevados de anticuerpos IgG o IgM anti-beta 2 glicoproteína I (>40 unidades de fosfolípido o >99 percentil) en 2 o más ocasiones, con, al menos, 12 semanas de intervalo, medidas por enzimas estándar vinculadas al test ELISA, de acuerdo con los procedimientos recomendados.

Las pruebas de coagulación usadas para revelar el anticoagulante del lupus incluye: tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), prueba de veneno de víbora diluida de Russell, tiempo de coagulación de Kaolín y prueba de inhibición de tromboplastina tisular.³³

En el panel de revisión de los criterios de clasificación,² los integrantes discutieron algunas presentaciones de laboratorio fuertemente asociadas al SAF, pero que no están incluidas en los criterios diagnósticos actuales:

- Anticuerpos aACL IgA
- Anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I IgA
- Anticuerpos antifosfatidil-serina
- Anticuerpos antifosfatidil-etanolamina
- Anticuerpos específicos contra la protrombina
- Anticuerpos del complejo de la fosfatidilserina-protrombina

Muchas de estas formas de laboratorio antes mencionadas son muy frecuentes, pero no específicas de los pacientes con SAF. El Comité consideró, por consenso, que la adopción de estas presentaciones como criterios independientes para definir el SAF, podrían disminuir la especificidad del diagnóstico aún cuando sus asociaciones con este síndrome son reconocidas.

Esta política podría ayudar a aclarar los aspectos sin decidir especificidad, asociación de anticuerpos aAFL con las manifestaciones clínicas y diferencias en el resultado e impacto del tratamiento.³⁴

Otros temas debatidos son cómo clasificar los casos con anticuerpos aAFL y manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios de SAF, además de aquellos que son infrecuentes, que presentan los criterios clínicos, pero poseen pruebas positivas para anticuerpos aAFL no contemplados en los criterios diagnósticos.²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica del síndrome antifosfolípido es diversa y puede afectar todos los sistemas de órganos. La trombosis venosa y sus complicaciones son más comunes que las arteriales. Otros vasos como los renales, hepáticos, subclavia y vasos retinianos, los senos cerebrales y la vena cava, se afectan con mayor frecuencia que en trombosis no relacionadas con el SAF.⁸

El cerebro está relacionado entre las manifestaciones asociadas al SAF. Entidades clínicas, tales como: isquemia cerebral, migraña, disfunción cognitiva, convulsiones, corea, mielitis transversa, psicosis, depresión y el síndrome de Guillain-Barré, han sido asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.³⁴

A pesar de observarse una correspondencia entre cefaleas crónicas (incluida la migraña) y el SAF, los estudios han mostrado resultados contradictorios o no concluyentes. Se plantea que existe una relación entre enfermedad cardíaca valvular y manifestaciones del sistema nervioso central en el curso del SAF, lo cual sugiere que los émbolos cerebrales, provenientes de lesiones valvulares, pueden constituir un riesgo.³⁵

A continuación se relacionan algunas condiciones, agrupadas según orden de prioridad en grupo rojo y amarillo. Cuando estas se presentan debería investigarse o descartarse la posibilidad diagnóstica del SAF.¹³

- Grupo rojo
 - Trombosis venosa profunda de causa inexplicable o embolismo pulmonar en pacientes menores de 50 años de edad
 - Infarto cardíaco en personas menores de 50 años
 - Ataques isquémicos transitorios en pacientes de menos de 50 años
 - Trombosis recurrentes

- Trombosis en localizaciones inusuales
 - Pérdidas fetales inexplicables después de la décima semana de gestación
 - Preeclampsia severa o precoz
 - Crecimiento intrauterino retardado severo
 - Preeclampsia con trombocitopenia severa asociada
 - Enfermedad cardíaca valvular (combinado con algunos de las manifestaciones antes relacionadas)
 - Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico
- Grupo amarillo
 - Livedo reticularis
 - Fénomeno de Reynaud
 - Trombocitopenia persistente inexplicable
 - Pérdidas fetales precoces y abortos recurrentes

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

En la evaluación inicial de pacientes con LES se recomienda investigar los anticuerpos antifosfolípidos y reevaluar en caso de que surgiera un nuevo factor de riesgo para algún evento trombótico.³⁶

Los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante del lupus incrementan el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con esta afección. Los datos sobre anticuerpos aAFL pueden ayudar cuando se interpretan los nuevos síntomas e influenciar en la toma de decisiones terapéuticas en situaciones con riesgo incrementado de tromboembolismo, como las cirugías, el embarazo, el puerperio o el uso de medicamentos que contienen estrógenos.³⁷

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

El término síndrome antifosfolípido catastrófico se emplea para definir una forma acelerada de SAF, que condiciona la ocurrencia de insuficiencia multiorgánica. Estos pacientes tienen en común:

- Evidencia clínica de intervención de múltiples sistemas de órganos, desarrollada en un muy breve período de tiempo.
- Evidencia histopatológica de la oclusión de múltiples vasos sanguíneos pequeños (una minoría también puede presentar oclusión de grandes vasos).
- Confirmación por laboratorio de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, usualmente en títulos elevados.

La mayoría de estos se encuentran precedidos por un evento desencadenante, principalmente las infecciones. Aunque el SAF catastrófico es raro, es una condición clínica amenazante para la vida, con una alta mortalidad, por lo que se requiere un nivel de sospecha elevado.

Su clasificación y tratamiento constituyen un desafío, dado que esta enfermedad se presenta de forma brusca y en corto período e implica una mortalidad de 50 % aproximadamente,⁸ a pesar del tratamiento, además de que el régimen terapéutico óptimo es desconocido.

- Factores más comunes que favorecen la aparición del SAF catastrófico ⁴

- Infecciones (del tracto respiratorio, urinarias, cutáneas, sepsis, entre otras)
- Cirugías, traumas y procederes invasivos
- Neoplasias
- Complicaciones obstétricas
- Contraceptivos orales
- Exacerbaciones del lupus
- Otros factores no identificados

Estos criterios de clasificación -- como se enfatizó en la Reunión de Consenso Internacional-- son eminentemente empíricos, dada la falta de estudios multicéntricos y la rareza de este síndrome, por lo que han sido aceptados con un fin metodológico y no para ser usados como criterios diagnósticos estrictos en un paciente dado.³⁸

El tratamiento se realiza sobre la base de una combinación de anticoagulantes, esteroides y plasmaféresis o inmunoglobulina endovenosa; también ha sido usados usado agentes fibrinolíticos sin beneficio comprobado.^{4, 38}

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO MICROANGIOPÁTICO

El término SAF microangiopático ha sido introducido recientemente para referirse a los pacientes con anticuerpos aAFL y manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica, como la púrpura trombocitopénica trombótica o hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia.³⁹ Es usual que se acompañe de anemia hemolítica, frecuentemente trombocitopenia severa y la presencia de esquistositos.

Actualmente se ha sugerido que los aAFL, detectados en este grupo de pacientes, pueden ser generados por daño y perturbación de las células endoteliales.

- Tratamiento preventivo

Aunque han sido establecidos una serie de criterios de clasificación para estratificar el riesgo trombótico de SAF, en algunos casos se presentan dilemas diagnósticos y terapéuticos, por ejemplo: un paciente con trombosis, títulos bajos y repetidos de anticuerpos aACL o anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I y anticoagulante del lupus negativo. Desde el punto de vista terapéutico, el sentido común impone la necesidad de usar anticoagulantes, similar a como se emplea en quienes poseen los criterios diagnósticos de laboratorio para el SAF.⁴⁰

Existe otro aspecto polémico y es el enfoque terapéutico en los pacientes, asintomáticos, con anticuerpos aAFL. Teniendo en cuenta las evidencias disponibles es muy importante estratificar estos sujetos de acuerdo con la presencia de factores de riesgo procoagulantes tradicionales congénitos o adquiridos. La coexistencia de una enfermedad autoinmune subyacente (especialmente el LES) y el perfil de anticuerpos aAFL (anticuerpos aACL persistentemente positivos y/o anti-beta 2 glicoproteína I en títulos altos o moderados y/o anticoagulante del lupus inequívoco) debe considerarse la terapia profiláctica primaria con dosis bajas de aspirina (75-100 mg diarios).⁴¹

Las medidas terapéuticas adicionales recomendadas son: suspender el uso de los contraceptivos orales que contienen estrógenos, tratar a los pacientes con factores de riesgo vascular si estuvieran presentes y abandonar el hábito de fumar.

Por otra parte, la profilaxis con heparina (administrada vía subcutánea), debería utilizarse para cubrir situaciones riesgo de elevado, como las cirugías; asimismo, la hidroxicloroquina podría tener un efecto protector contra el desarrollo de trombosis en pacientes con anticuerpos aAFL-positivos y lupus eritematoso sistémico.⁴²

Es aconsejable categorizar a los pacientes con SAF de acuerdo con la presencia o no de factores de riesgo clásicos de trombofilia, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia y el tabaquismo, pues estos pueden contribuir a las modificaciones de los perfiles de factores de riesgo eventuales.⁴³ El control estricto de dichos factores ha sido importante para tomar una conducta terapéutica adecuada en estos casos; también es preciso tener en cuenta si alguno de los afectados tiene una trombofilia hereditaria.⁴⁰

- Tratamiento específico

Los agentes antitrombóticos están dirigidos a reducir los eventos tromboembólicos recurrentes y son el centro del tratamiento. Las guías terapéuticas actuales subdividen a los pacientes de la manera siguiente: con trombosis venosa, con trombosis arterial y con síndrome antifosfolípido obstétrico.⁴²

- Primer episodio

Para el primer episodio de trombosis venosa no provocada o tromboembolismo asociado con anticuerpos aAFL-positivo persistente, se recomienda el empleo de anticoagulantes a largo plazo con antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, con vistas a reducir el riesgo de recurrencia de eventos trombóticos;⁴⁴ no obstante, si algún factor de riesgo para el tromboembolismo, la cirugía, la inmovilización o la terapia con estrógenos, por citar algunos, son confiablemente eliminados, no se justifica la anticoagulación por tiempo indefinido.

En pacientes con SAF e infarto se aconseja la terapia anticoagulante, a largo plazo, con warfarina o aspirina.

- Prevención de complicaciones trombóticas maternas

La warfarina atraviesa la placenta y es teratogénica en el primer trimestre del embarazo, por lo que la heparina de bajo peso molecular es el agente de primera opción en la tromboprofilaxis prenatal.⁴⁵

Las mujeres tratadas por largo período con warfarina debido a episodios previos de trombosis, que desean concebir un embarazo o cuando este ha sido confirmado, debería emplearse, en su lugar, la heparina, cuya dosis dependerá de la historia clínica de la paciente y de la opinión del hematólogo.

CONCLUSIONES

El SAF es una afección de gran importancia en este territorio, pues la morbilidad y la mortalidad materna por eventos tromboembólicos, adquieren cada vez mayor preponderancia entre las causas de deceso en este grupo en particular.

En la bibliografía médica internacional se reconoce ampliamente esta entidad clínica, pero a juicio de los autores, en Cuba aún es desconocida y, al parecer, no se dispone de medios de diagnósticos para detectar anticuerpos aAFL. Así, cuando se sospecha la enfermedad en cualquier paciente, este debe ser evaluado por un equipo

multidisciplinario integrado por reumatólogos, hematólogos, nefrólogos, neurólogos y obstetras, a fin de establecer un diagnóstico oportuno y brindar tratamiento y educación adecuados.

Globalmente, quedan muchos desafíos por alcanzar, por lo cual se impone el reconocimiento de dicha entidad en este medio, con la consiguiente investigación de múltiples aspectos que aún se hallan sujetos a discusión, como son: establecer relaciones entre la inflamación y la trombosis en pacientes con SAF, el hallazgo de pruebas específicas para anticuerpos aAFL y su relación con los síntomas clínicos, a través de estudios controlados aleatorios bien diseñados sobre síndrome antifosfolípido y embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hughes GRV. Thrombosis, absorption, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *BMJ*. 1983; 287:1088-9.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemostat*. 2006; 4:295-306.
3. Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RDL. The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. *Eur J Cardio Thorac Surg*. 2008; 3:168-718.
4. Asherson RA, Cervera R, De Groot PG. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003; 12:530-4.
5. Hegde VA, Vivas Y, Shah H, Haybron D, Srinivasan V, Dua A, et al. Cardiovascular surgical outcomes in patients with the antiphospholipid syndrome: a case series. *Heart Lungs Cir*. 2007; 16:423-7.
6. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis AS. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2007; 109(2):422-30.
7. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Internal Med*. 2011; 270(2):110-22.
8. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 237-42.
9. Rodríguez Santamaría J, Badziak D, Ferreira de Barros M, Luiz Mandelli F, Cavalin LC, Shigueru Sato M. Síndrome antifosfolípido. *An Bras Dermatol*. 2005;80(3): 3-4.
10. Devreese K, Hoylaerts MF. Challenges in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Clin Chemistry*. 2010; 53: 930-40.
11. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriesman PJ, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*. 1990; 335:1544-7.

12. Agar C, van Os GM, Mörgelin M. β_2 -Glycoprotein I can exist in two conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010; 116:1336-43.
13. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010; 340:2541.
14. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S. Paediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008; 122: 1100-7.
15. Hedge VAP, Vivas Y, Shah H, Haybron D, Srinivasan V, Dua A, Gradman A. Cardiovascular surgical outcomes in patients with the antiphospholipid syndrome- a case series. *Heart Lung Cir*. 2007;16: 423-7.
16. Salmon JE, de Groot PG. Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2008;17: 405-11.
17. Galli M, Reber G, de Moerloose P, de Groot PG. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2008; 6:399-401.
18. Pengo V. A contribution to the debate on the laboratory criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2008; 6:1048-9.
19. Swadzba J, Musial J. More on: the debate on antiphospholipid syndrome criteria. *J Thromb Haemost* 2009; 7:501-2.
20. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Official communication of the Scientific and Standardization Committee on lupus anticoagulant/phospholipid-dependent antibodies: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost*. 2009; 7:1737-40.
21. De Laat B, Mertens K, de Groot PG. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies from clinical association to pathological mechanism. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4: 192-9.
22. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2008; 34:236-50.
23. Vega Ostertag ME, Pierangeli SS. Mechanisms of aPL-mediated thrombosis: effects of aPL on endothelium and platelets. *Curr Rheumatol Rep*. 2007; 9:190-7.
24. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis S. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2007; 109:422-30.
25. Urbanus RT, Derkx RHMW, de Groot PG. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2008; 22:93-105.
26. Meroni PL, Gerosa M, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO. Updating on the pathogenic mechanisms 5 of the antiphospholipid antibodies-associated pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 34:332-7.

27. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(6): 330-9.
28. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18(2):1-63.
29. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2009; 113:985-94.
30. Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev* 2006; 20:201-12.
31. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemostat*. 2009; 7:1737-40.
32. Pengo V, Biasiolo A, Bison E, Chantarangkul V, Tripodi A. Antiphospholipid antibody ELISAs: survey on the performance of clinical laboratories assessed by using lyophilized affinity-purified IgG with anticardiolipin and anti-beta 2-Glycoprotein I activity. *Thromb Res*. 2007; 120:127-33.
33. Pengo V, Biasiolo A, Gresele P, Marongiu F, Erba N, Veschi F, et al. Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 925-30.
34. Erkan D, Lockshin. Non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010; 19(4):424-7.
35. Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome: its implications in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiovasc Surg*. 2010; 5:101.
36. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(7):1269-74.
37. Ruiz Iraistorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007;57: 1487-95. [PubMed]
38. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's syndrome) in 2004- a review. *Autoimmune Rev*. 2005;4: 48-54.
39. Asherson RA, Cervera R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes ('MAPS'): semantic or antisemantic? *Autoimmun Rev*. 2008;7:164-7.
40. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(6): 230.

41. Gerosa M, Chighizola C, Meroni PL. Aspirin in asymptomatic patients with confirmed positivity of antiphospholipid antibodies? Yes (in some cases). *Intern Emerg Med.* 2008; 3:201-3.
42. Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009;114: 2020-30.
43. Girón González JA, García del Rio E, Rodríguez C, Rodríguez Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol.* 2004; 31:1560-7.
44. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2008; 133(6 Suppl):454-545.
45. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy *Chest.* 2008; 133(6 suppl):844-86.

Recibido: 8 de septiembre de 2011

Aprobado:8 de enero de 2012

Pedro Omar Pouymiró Pubillones. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: yalili.p@medired.scu.sld.cu