

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume **50**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2003**

Artículo:

Síndrome de anticuerpos antifosfolípido

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Síndrome de anticuerpos antifosfolípido

Palabras clave: Síndrome, anticuerpo, fosfolípido, inhibidor lúpico, cardiolipina, lupus eritematoso sistémico.

Key words: Syndrome, antibody, phospholipid, lupus inhibitor, cardiolipin, systemic lupus erythematosus.

Recibido: 30/01/2003
Aceptado: 21/02/2003

José Roberto Barba Evia*

* Jefe de Laboratorio del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Lic. Ignacio García Téllez". Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:
José Roberto Barba Evia
Calle 39 por 41 No. 439. Exterrenos "El Fénix",
Mérida Yucatán, México. C.P. 97000

Resumen

Actualmente el síndrome de anticuerpos antifosfolípido ha adquirido gran interés dadas sus manifestaciones clínicas. El presente trabajo es una recopilación de sus principales características.

Summary

At present the antiphospholipid syndrome is acquired great interesting of clinical manifestation. This work is a review of principal characteristics.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden caracterizado por la asociación de fenómenos trombóticos recurrentes en vasos de cualquier calibre, ya sean arteriales o venosos, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia, con la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aFL), inhibidor lúpico (IL) y/o anticuerpos anticardiolipinas (aCL).¹⁻⁵

Los anticuerpos antifosfolípido representan una familia de anticuerpos dirigidos contra un complejo de fosfolípidos unidos a una proteína plasmática, especialmente la β_2 glicoproteína 1 (β_2 -GP-1).⁶ Algunos investigadores consideran a estos anticuerpos como simples marcadores de lesión endotelial; sin embargo, en la actualidad se acepta que los aFL establecen uniones, no con fosfolípidos, sino con complejos proteína-fosfolípido, lo que induce activación celular.²

El SAF puede presentarse bajo dos formas clínicas: primario (SAFP) cuando no se asocia a otra enfermedad, y secundario (SAFS), cuando se asocia a otras condiciones clínicas, principalmente lupus eritematoso sistémico.² Cabe hacer mención que una gran cantidad de pacientes pueden ser aFL positivos pero no desarrollan fenómenos trombóticos; entre éstos están aquellos seropositivos a infecciones virales tales como VIH, virus Epstein-Barr, parvovirus, hepatitis A, virus de la rubéola, sífilis, enfermedad de Lyme, infecciones crónicas como tuberculosis, lepra y endocarditis infecciosa.⁴

Historia

La asociación de estos anticuerpos con enfermedad trombótica se relacionó primeramente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), cuando en 1952 Conley y Hartman describieron un anticoa-

gulante circulante en dos pacientes con LES.^{2,3,5,6,9} Desde la década de los 60 los aFL que en ese tiempo se detectaban con las pruebas biológicas falso-positiva para sífilis (VDRL) o el anticoagulante lúpico (AL) se asociaban con trombosis.⁷

El término de anticoagulante lúpico fue utilizado por primera vez en 1972 por Feinstein y Rapaport, el cual se ha reconocido que está presente en varias condiciones clínicas además del LES, tales como otras enfermedades autoinmunes, neoplasias, infecciones virales transitorias en niños y sida; también se ha visto relacionado con la administración de drogas o bien en ausencia de alguna otra enfermedad.³

Desde 1970 estos anticuerpos se han relacionado con pérdida fetal, así como su actividad cruzada con los anticuerpos antineuronales en pacientes con lupus en sistema nervioso central con los antígenos de varias membranas celulares. En 1975 Wendell Wilson estudió una neuropatía en un paciente jamaicano, positivo a VDRL con mielopatía, sugiriendo que los anticuerpos antifosfolípido podrían tener reacción cruzada con la esfingomielina neuronal.^{7,8,12} La primera descripción del síndrome fue probablemente un reporte realizado por Johansson et al en 1977, cuando describió "Un síndrome vascular periférico coincidiendo con LES: trombosis venosa recurrente y proliferación capilar hemorrágica con anticoagulantes circulando y serorreacción falso-positiva para sífilis".¹⁹

Descrito por primera vez en 1983 como síndrome de anticuerpos anticardiolipina (SaCL), se introdujo ese mismo año un radioinmunoensayo de fase sólida, y para 1985 la técnica de enzimo-inmunoensayo (ELISA), lo que facilitó la detección de estos aFL.^{4,7} Durante estos años se describen condiciones clínicas asociadas a aAF como son: corea, síndrome de Budd Chiari, síndrome ANA primario (negativo), trombocitopenia, apoplejía, *Livedo reticularis*, demencia, hipertensión pulmonar, pérdida fetal recurrente, migraña, enfermedad valvular cardíaca, epilepsia, hipertensión reno-vascular, síndrome de Evans, enfermedad de

Addison, úlceras en piernas y otras secuelas de la trombosis arterial y venosa.¹²

En 1986 Huges desarrolló un inmunoensayo sensible para detectar aCL, además de reconocer que los vasos periféricos y las manifestaciones hemocitopénicas del LES se asocian con aCL.⁹ En 1987 Harris et introducen el término SAF en lugar del restrictivo SaCL, en un intento de proponer un criterio diagnóstico tentativo.^{10,12,19}

En 1988 Asherson describe la forma primaria de SAF (SAFP) y propone los criterios de clasificación *del cuadro 1*, y es durante ese mismo año cuando Alarcón Segovia y Sánchez Guerrero, en México, proponen un criterio de clasificación que demuestra el amplio espectro de las manifestaciones del SAF^{11,19} (*cuadro 2*). En 1989 ese mismo grupo confirma la asociación de ciertas manifestaciones clínicas (pérdida fetal recurrente, oclusión arterial, trombosis venosas recurrentes, anemia hemolítica, trombocitopenia y úlceras en piernas) con la presencia sérica de aCL en un estudio de 500 pacientes con LES.⁹

Cuadro 1. Criterios de clasificación de SAFP por Asherson.*

Clínico:

Trombosis venosa
Trombosis arterial
Pérdida fetal recurrente
Trombocitopenia

Laboratorio:

IgG aCL (Niveles moderados/altos)
IgM aCL (Niveles moderados/altos)
Anticoagulante lúpico positivo

Condiciones:

- Pacientes con el síndrome deben tener un criterio clínico menor + un hallazgo de laboratorio durante su enfermedad
- Las pruebas para aFL en dos ocasiones en más de 3 meses
- Seguimiento > 5 años, está recomendado fuera de norma el desarrollo subsecuente de LES o alguna otra enfermedad autoinmune

SAFP: Síndrome antifosfolípido primario. LES: Lupus eritematoso sistémico. * Reproducido de la referencia 11.

Cuadro 2. Criterios de clasificación para el SAF propuestos por Alarcón-Segovia y Sánchez-Guerrero.***Definitivo:**

- Dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas:
 - Pérdida fetal recurrente
 - Trombosis venosa
 - Oclusión arterial
 - Úlceras en piernas
 - Livedo reticularis*
 - Anemia hemolítica
 - Trombocitopenia
- Altos niveles de aFL (IgG o IgM > 5 d.s.)

Probable:

- Una manifestación clínica y altos niveles de aFL o...
- Dos o más manifestaciones clínicas y bajos niveles de aFL (IgG o IgM:2-5 d.s.)

SAF: Síndrome antifosfolípido * Reproducido de la referencia 11.

Cuadro 3. Algunos anticuerpos relacionados al SAF.***Anticuerpos antifosfolípido**

1. Anticoagulante lúpico (AL)
2. Anticuerpos responsables de pruebas comunes falso-positivas para la sífilis
3. Anticuerpos anticardiolipina
4. Anticuerpos específicos a fosfolípidos aniónicos:
 - Anti-fosfatidil serina
 - Anti-ácido fosfatídico
 - Anti-fosfatidilinositol
5. Anticuerpos específicos a fosfolípidos neutros
 - Anti-fosfatidiletanolamina
6. Anticuerpos antimitocondriales tipo M5
7. Anticuerpos a célula endotelial
8. Anticuerpos anti β_2 -GP-1 libre de fosfolípido

SAF: Síndrome antifosfolípido. * Reproducido de la referencia 4.

En la última década el conocimiento acerca de esta entidad patológica ha aumentado considerablemente, haciéndose más compleja por: 1) La descripción de otros potenciales antígenos semejantes como la protrombina para algunos anticoagulantes lúpicos, y tal vez la proteína C o la proteína S para algunos aFL; 2) Los hallazgos de reactividad cruzada entre algunos aFL con la trombomodulina (receptor endotelial para la trombina que es un cofactor para la activación de la proteína C; y 3) La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra algunos de estos fosfolípidos unidos a proteínas en el suero de algunos pacientes con LES.⁹

Clasificación

La diversidad de estudios realizados para comprender mejor este síndrome han permitido llegar a las siguientes conclusiones: 1) Los aFL son una familia de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA o mezclas) (*cuadro 3*), que inicialmente se pensaba estaban dirigidos contra fosfolípidos aniónicos (FL⁻); sin embargo, actualmente se sabe que tienen afinidad por los complejos formados por fosfolípidos-proteínas⁴ tal y como veremos más adelante. 2) Existen varios tipos de anticuerpos con algunas ligaduras relaciona-

das con fosfolípidos (*cuadro 4*), algunos considerados como “verdaderos” aFL, denominados así por estar presentes en el suero de pacientes con sífilis y que no requieren cofactores proteicos para su reactividad *in vitro*. Verdaderos aFL son también aquellos que reaccionan con la fosfatidilcolina (PTC), incluyendo aquellos que se unen a los eritrocitos tratados con bromelina, como también aquellos aFL que circulan de forma “escondida” en el suero normal, pero que son descubiertos por inactivación por calor, y se conoce que reaccionan con fosfolípidos

Cuadro 4. Anticuerpos antifosfolípido. Clasificación.***Anticuerpos antifosfolípido verdaderos**

1. IgM aPTC en todas las muestras de ratón
2. IgM aPTC en casos de anemia hemolítica autoinmune humana
3. aCL en sífilis
4. aCL monoclonales de humanos

Pseudo anticuerpos antifosfolípido

1. aCL en enfermedades humanas autoinmunes
2. Algunos anticoagulantes lúpicos
3. Anti-fosfatidiletanolamina

Anticuerpos anticofactor

1. Anti β_2 -GP-1
2. Antiprotrombina (anticoagulantes lúpicos)

* Reproducido de la referencia 9.

en ausencia de β_2 -GP-1. 3) Otros autoanticuerpos que efectivamente son los más frecuentemente estudiados y son "pseudo" aFL. Éstos requieren un cofactor proteico para su detección *in vitro*, y en menor de los casos de β_2 -GP-1, se ha observado que su epítipo está presente sobre la proteína adecuada y no sobre el fosfolípido. 4) Un tercer grupo de anticuerpos relacionados son aquéllos dirigidos a los cofactores proteicos en ausencia de fosfolípidos. Datos recientes sugieren que el epítipo reconocido en este último grupo es diferente al neoepítipo reconocido para los anticuerpos puramente anticardiolipina.⁹

En cuanto al síndrome antifosfolípido (SAF) éste se clasifica en tres:

- 1) SAF primario (SAFP): como se ha mencionado anteriormente éste no se asocia a otro proceso inmune.
- 2) SAF secundario a LES: en donde la relación es tan estrecha que algunos estudios han encontrado que hasta un tercio de los pacientes con LES tienen SAF.
- 3) SAF asociado a enfermedad semejante a LES: abarca aquellos pacientes con cuadro sugerente de LES, pero que no reúnen cuatro de los criterios de la American College of Rheumatology para ser clasificado como tal.⁴

Etiología

En un intento de explicar qué origina este síndrome se han propuesto las siguientes causas:

Factores genéticos de riesgo

Trabajos recientes sobre el origen del SAF asumen que los aFL son inducidos por estímulo antigénico en personas que poseen un fondo genético particular. También han sido implicados agentes ambientales en algunos tipos de aFL posinfeccioso, (sífilis, VIH, etc); sin embargo, en enfermedades autoinmunes la

identidad de los antígenos que estimulan la producción de aFL se desconoce. Bajo esta primicia, reportes recientes en donde se ha inducido la producción de aFL autoinmunes en animales de laboratorio, por inmunización con fosfolípidos unidos a la proteína β_2 -GP-1, han hecho pensar en factores genéticos de riesgo, enfocados principalmente al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).¹³

Existe evidencia que sugiere la distribución de autoanticuerpos y enfermedad autoinmune; sin embargo, estudios recientes con factores genéticos específicos indican que, como en otras enfermedades de este tipo, muchos genes pueden contribuir a esta patología.¹³

CMH clase II asociado SAFP: estudios realizados en diferentes etnias han demostrado incremento en los siguientes alelos: DR4, DR53, DQB1 *0301-(DQ7) y DQB1*0302; en 13 canadienses se encontró frecuencias de incremento en el alelo DR4, en 19 españoles en DQ7, mientras que un estudio realizado en mexicanos el incremento se observó en el alelo DR5.¹³

Alelos DQB1-CMH: Arnett et al han sugerido que este alelo oligonucleótido es un factor de riesgo para desarrollar aFL; codifica para siete residuos consecutivos en la tercera región hipervariable localizado por fuera del dominio DQB1: en esta localización ejerce influencia sobre la respuesta inmune, afectando la presentación del antígeno al receptor del linfocito T.¹³

Deficiencias de los alelos del complemento (C4): existe evidencia de que las deficiencias del cuarto componente del complemento (C4) están asociadas con SAFP. Los haplotipos que contienen deficiencia de los alelos C4 se han asociado con LES y con muchas otras enfermedades autoinmunes, estos haplotipos pueden contribuir a una autoinmunidad no específica que incluye la producción de aFL. Además, C4b, que es activado por las proteínas C4A y C4B, compete con la proteína S. Estos niveles bajos de C4 causados por deficiencias genéticas y/o por consumo de complemento pueden provocar trombosis por in-

Cuadro 5. Drogas asociadas a SAF.*

- Fenotiazida
- Antibióticos (penicilinas sintéticas)
- Hidralazina
- Quinina **
- Quinidina **
- Bloqueadores de los canales de calcio
- Procainamida **
- β -Interferón **

SAF: Síndrome antifosfolípido.

* Reproducido de la referencia 14. ** Se han relacionado con SAF.

cremento en la disponibilidad de los sitios de unión para la proteína S, con la consecuente reducción de los niveles de la fracción libre de la proteína S. Deficiencias adquiridas de proteína S libre se han asociado con aFL y con estados procoagulantes en pacientes con LES.¹³

24

Inducido por drogas

Varias drogas se han asociado con la producción de AL y aCL (*cuadro 5*). En muchos casos algunas drogas inducen aFL sin complicaciones clínicas, aunque síntomas tipo LES inducido por drogas se han relacionado con eventos tromboembólicos. Un estudio reciente demostró que la utilización de interferón β solo o asociado con interleucina-2 (IL2) indujeron la formación de AL/aCA y posteriormente trombosis venosa profunda.¹⁴

Asociado a enfermedades infecciosas

Se ha documentado la relación de aFL con la infección por VIH. Originalmente se asumió que el AL y los aCL tenían relación con pacientes hemofílicos infectados con VIH; sin embargo, estudios recientes sugieren que la positividad de los aFL se correlaciona más fuertemente con la infección por hepatitis C.¹⁴ Otros procesos infecciosos como la sífilis y la borreliosis (enfermedad de Lyme) se han relacionado con la inducción de aFL.¹⁵

Otros factores

La hipertensión arterial, el uso de anticonceptivos orales y fumar por sí solos se consideran de alto riesgo para desarrollar vasculopatía isquémica.⁶

Fisiopatología

En la actualidad se desconoce el mecanismo preciso que relaciona los anticuerpos antifosfolípido con la trombosis. El papel que desempeñan en la trombosis lo han sugerido diversos estudios en los que se ha demostrado que las ratas embarazadas tienen abortos después de su inmunización pasiva con anticuerpos de pacientes con SAF.⁵

Tres componentes por separado contribuyen al SAF; (altos títulos) aFL, β_2 -GP-1 y la activación del endotelio o plaquetas.¹⁶

Plaquetas y SAF: las plaquetas juegan un papel importante en la hemostasia primaria, involucrando la adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial de la pared del vaso sanguíneo después de la lesión del mismo, seguido de la agregación plaquetaria, todo esto se lleva a cabo gracias a la producción de tromboxano A_2 (TxA_2), cuyo metabolito principal es el tromboxano B_2 (TxB_2), el cual además de ser una sustancia proagregante es un potente vasoconstrictor, y es el producto más importante del ácido araquidónico en las plaquetas.³ La trombocitopenia es un hallazgo común en pacientes con trombosis asociados a aFL (20 a 40% de los casos), cuya causa se desconoce.^{2,16,17} Cuarenta por ciento de los pacientes con aFL presentan además anticuerpos contra las glicoproteínas de membrana GPIIb-IIIa y GPIb-IX, proporción similar a la encontrada en pacientes con PTI. Recientemente se ha encontrado un anticuerpo en pacientes con SAF que está dirigido contra una proteína citoplasmática plaquetaria interna de 50 a 70 KD el cual es independiente del anticuerpo de superficie de membrana asociado con la destrucción inmune.^{2,16,17}

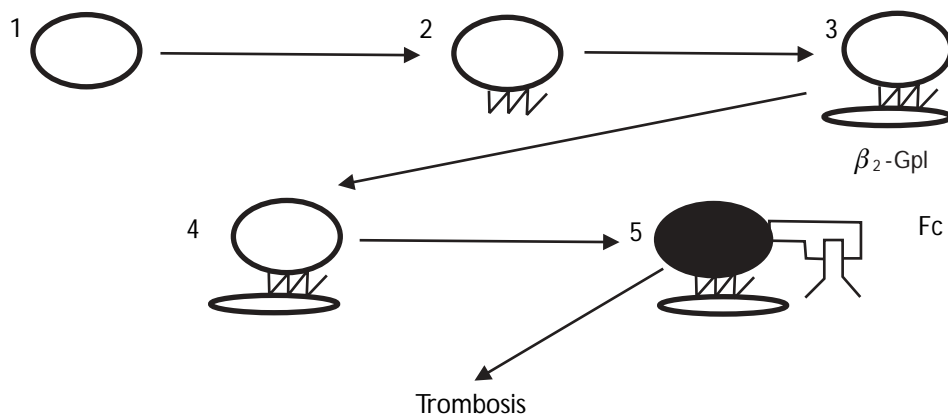


Figura 1. Activación celular en el SAF por Arnout.²

La relación entre plaquetas y complicaciones trombóticas tampoco está claramente definida ya que, como se ha mencionado, los aCL se unen a fosfolípidos cargados negativamente, los cuales se encuentran en la cara interna de las membranas citoplasmáticas, poniéndose de manifiesto cuando las plaquetas son activadas por diferentes agonistas acompañándose de formación de microvesículas, por lo tanto las plaquetas de los pacientes con SAF deberían circular de manera activada para permitir la unión de los aFL² (figura 1).

Célula endotelial: el endotelio vascular normal se comporta como una superficie antitrombótica. Entre los mecanismos implicados en este proceso, la producción de prostaciclina Pgl_2 es un inhibidor muy potente de la agregación plaquetaria y un fuerte vasodilatador; es el producto más importante del metabolismo del ácido araquidónico en el endotelio vascular. Diversos agonistas como la trombina, ácido araquidónico, citoquinas, plaquetas activadas, leucocitos y de manera pasiva los fosfolípidos de membrana facilitan la producción de Pgl_2 . Experimentos *in vitro* han demostrado que los aFL disminuyen la liberación de Pgl_2 (un desequilibrio en la relación $\text{TxA}_2/\text{Pgl}_2$ podría facilitar la trombosis en pacientes afectados). Por parte del endotelio: probablemente contribuyen al mecanismo responsable de las complicaciones trombóticas, incremento en la actividad del factor tisular, disminución en la actividad de la proteína C y/o activi-

dad de la proteína S y/o actividad de la antitrombina II, incremento en el factor activador plaquetario, incremento en la expresión de moléculas de adhesión.^{2-4,16,18}

Proteína C-proteína S: son proteínas vitaminoK dependientes y constituyen un sistema principal en el control de la coagulación sanguínea. La primera es activada por la trombomodulina unida a la trombina, y una vez activada cataliza la degradación de los factores Va y VIIIa, para llevar a cabo esta función requiere de la proteína S como cofactor. Recientemente se ha comprobado que el anticoagulante lúpico compromete la acción catalítica de la proteína C activada, probablemente evitando la formación del complejo esencial para la proteólisis del factor Va, cuyos niveles elevados en sangre aumentan los estados de hipercoagulabilidad.³

Formas clínicas

El cuadro clínico va de lo subagudo a lo severo, y las manifestaciones están determinadas principalmente por las complicaciones trombóticas que afectan tanto al lecho venoso como al arterial, sin importar el calibre del vaso y sin respetar ningún órgano.⁴ Las manifestaciones clínicas del SAF son las mismas, sin importar que el síndrome sea primario o secundario, como sus correlaciones patológicas de las secuelas de enfermedad vaso-oclusiva

recurrente, ya sea arterial o venosa.²⁰ Sin embargo, no todos los pacientes con aFL experimentan manifestaciones clínicas. Un estudio realizado en un banco de sangre demostró que 6.5% de sujetos normales poseían aFL (IgG) detectados por ELISA. Muchos de estos niveles de aFL se normalizaron con el paso del tiempo sin ocurrir eventos trombóticos en sujetos en los cuales se realizó un seguimiento durante 12 meses.²⁰

Obstetricia

La pérdida fetal recurrente constituye una de las principales manifestaciones del SAF.⁴ Sin embargo, el término "pérdida fetal" generalmente es mal entendido, por lo que actualmente se utiliza una clasificación de las pérdidas del embarazo utilizando el periodo de gestación. Si contamos desde el primer día del último periodo menstrual, el periodo preembrionario abarca cinco semanas (en este momento la mayoría de pruebas clínicas de embarazo suelen ser positivas), el embrionario va del inicio de la sexta semana al final de la novena y el fetal del principio de la décima hasta la culminación del embarazo. De acuerdo a esta clasificación la mayor parte de las pérdidas de embarazo ocurren durante los periodos pre o embrionarios, y solamente 1.7% ocurre en el periodo fetal dentro de las 14 a 20 semanas de gestación.¹⁹

Existen estudios que indican que una mujer con pruebas positivas a AL o bien niveles moderadamente elevados de aCL (IgG o IgM), posee un riesgo de 20% de abortos recurrentes, o bien pérdidas fetales recurrentes; si el isotipo IgG es el que se encuentra elevado la probabilidad de aborto espontáneo en el primer embarazo es de 30%, incrementándose el riesgo hasta 70% si existe antecedente de al menos dos abortos espontáneos.^{4,11,15,19}

Las pérdidas pre y embrionarias pueden deberse a otras causas más que a la presencia de aFL e incluyen causas genéticas (la más común), anatómicas y hormonales, entre otras.¹⁹

Determinar la causa de la pérdida del embarazo en el caso de pérdida fetal es fundamentalmente diferente de las pérdidas preembrionarias y embrionarias. En la pérdida fetal, el feto puede examinarse para determinar la posible causa de la interrupción de la gestación. Una amplia variedad de malformaciones estructurales y precursores de muerte fetal (como es el *Hydrops fetalis*) pueden observarse por estudio ultrasonográfico del feto *in utero* o en la examinación directa del feto o de sus partes después de la pérdida. Se ha encontrado que se excluyen en 95% anomalías cromosómicas en fetos morfológicamente normales. Las anomalías cromosómicas son una causa relativamente infrecuente de muerte fetal, sobre todo entre las semanas 15 a 20 de gestación. Una segunda opción para explicar la muerte fetal es la presencia de hipoxia crónica.¹⁹ Con el propósito de futuros estudios de SAF y pérdidas de embarazo, existen trabajos que proponen que la pérdida de embarazo o pérdida fetal pueden ser aceptados como un solo criterio clínico para SAF clásico cuando una paciente con AL o más de 20 GPL aCL ha sufrido.¹⁹

- a) Una o más muertes fetales inexplicables de más de 10 semanas de gestación, con fetos morfológicamente normales, documentado por ultrasonografía o bien examinación directa del feto.¹⁹
- b) Pérdida de uno o más neonatos morfológicamente normales debido a complicaciones de prematuridad después de la interrupción del embarazo por preeclampsia severa o evidencia de insuficiencia severa placentaria.¹⁹
- c) Tres o más pérdidas consecutivas pre-embionaria o embrionaria con causas anatómicas, genéticas y hormonales que excluyen la pérdida del embarazo.¹⁹

Neurología

La trombosis en estos pacientes lleva invariablemente a isquemia cerebral. Los vasos más afecta-

Cuadro 6. Síndromes neurológicos asociados a SAF.*

Isquemia cerebrovascular

- Apoplejía
- Ataques isquémicos transitorios
- Trombosis del seno

Isquemia ocular

Demencia

- Encefalopatía isquémica aguda
- Con síndrome de Sneddon's
- Sin síndrome de Sneddon's

Eventos de migraña atípica

Corea

Mielopatía transversa

Síndrome de Guillain-Barré

Amnesia transitoria global

Desórdenes psiquiátricos

Hipotensión ortostática

Otros (Depresión)

* Reproducido de la referencia 20.

dos son los venosos, pero cuando afecta el lecho arterial puede aparecer enfermedad cerebrovascular multifocal (cuadro 6).^{4,15,20,21}

Isquemia cerebral: es la manifestación trombótica arterial más común asociada a aFL. Se ha observado en pacientes de cualquier edad, afectando más al sexo femenino que al masculino.^{4,11,15,20,21}

Isquemia ocular: las manifestaciones isquémicas oftalmológicas comúnmente asociadas a aFL incluyen la neuropatía óptica isquémica anterior, oclusión de la arteria central de la retina y de sus ramas, oclusión de la arteria ciliarretinal, oclusiones venosas y arteriales combinadas y amaurosis fugax.^{4,11,20}

Demencia: se han asociado con aFL ataques recurrentes en pacientes con *Livedo reticularis* (síndrome de Sneddon's). Este síndrome frecuentemente se acompaña de demencia, probablemente como consecuencia de múltiples infartos. Se han descrito tres estados de participación neurológica:

1) Síntomas prodrómicos como vértigo o cefalea precedidos por años de déficit neurológico;

2) Déficit focal neurológico recurrente debido a isquemia cerebral recurrente; y

3) Empeoramiento cognoscitivo progresivo que evoluciona a demencia.²⁰

Migraña: este síndrome se ha asociado a migraña relacionado con eventos neurológicos transitorios eventuales. Sin embargo, la prevalencia de aFL en pacientes con migraña no parece incrementarse, aunque en pacientes con LES la prevalencia tanto de migraña y aFL están incrementados sobre la población general. Se ha observado incrementada la frecuencia de AFL en pacientes con LES y con epilepsia, la mayoría de estos pacientes poseen evidencia clínica o neurorradiológica de infarto cerebral que puede estar relacionado a trombosis asociada con aFL.²⁰

Corea: se ha reportado tanto en adultos como en niños con inmunorreactividad aFL, y puede ocurrir en pacientes con o sin LES; sucede primero de manera transitoria, como parte de un déficit asociado con isquemia cerebral en pacientes con aFL, sin embargo existen reportes recientes que revelan hipermetabolismo en el ganglio contralateral basal, lo que sugiere que la isquemia puede no ser el único mecanismo fundamental.²⁰

Amnesia global transitoria: es un síndrome súbito, con pérdida inexplicable de la memoria y que se ha asociado con inmunorreactividad de aFL. La etiología en pacientes sin aFL es controversial y se relaciona con isquemia o actividad epileptiforme en áreas bilaterales del hipocampo.²⁰

Mielopatía transversa: esta entidad sólo ocurre en 1% de los pacientes con LES. La fisiopatología se desconoce, sin embargo ha sido sugerida la isquemia y la interacción mediada por anticuerpos.²⁰

Las mismas manifestaciones que se presentan en los adultos también lo hacen en los niños. Sin embargo, los desórdenes cerebrovasculares son raros en niños (2.52 casos/100,000/año) y generalmente se encuentran relacionados a condiciones que incluyen anormalidades vasculares y hematológicas, enfermedad congénita cardíaca, infección, migraña y desórdenes metabólicos. La causa de

infarto cerebral en niños frecuentemente no se encuentra. En un estudio realizado en México se reportó una alta prevalencia (70%) de aCL en 10 niños con infarto cerebral agudo pero no se descubrió diferencia significativa en cuanto al isotipo del anticuerpo encontrado. La deficiencia de proteína C se reporta como una causa de desórdenes cerebrovasculares en infantes y niños.^{1,15,21}

Endocrinología

El hipoadrenalismo causa algunas veces enfermedad de Addison, se ha relacionado como la manifestación inicial en pacientes con SAF, cuya patogénesis parece ser la trombosis de los vasos que nutren a la glándula suprarrenal que produce isquemia y necrosis de la misma.^{4,8,11,15}

Las coagulopatías están comúnmente asociadas con enfermedad tiroidea. El hipertiroidismo tiene riesgo de desarrollar tromboembolias que se asocian con un elevado índice de mortalidad. Los aFL son detectados frecuentemente en pacientes con enfermedad de Graves que puede facilitar el desarrollo de tromboembolismos.²³

Cardiología

La trombosis puede afectar cualquier vaso sin importar su calibre. Los aFL pueden estar implicados en el proceso trombótico que lleva a la isquemia coronaria, lo que se ha reportado en 4 a 20% de los pacientes jóvenes con infarto agudo del miocardio (IAM) que además son positivos a aCL; en niños con IAM se ha reportado aFL positivo; de igual forma, los casos de reestenosis de los puentes coronarios, son más frecuentes en pacientes (aFLpositivos). La hipertensión pulmonar es frecuente en los pacientes con SAF y puede conducir a *cor pulmonale* asociado a embolia pulmonar crónica y esto a su vez a insuficiencia ventricular derecha.^{4,8,11,15}

También se han descrito lesiones valvulares cuya localización más frecuente es la mitral seguida en

frecuencia por la aórtica, generalmente se observan como un engrosamiento valvular y formación de vegetaciones no bacterianas, cuya lesión suele ser asintomática pero se ha observado degeneración completa de la válvula. Entre 38 a 50% de los pacientes con LES y 33% de los pacientes con SAF presentan afectación valvular.^{4,8,11,15}

Dermatología

La trombosis venosa profunda es la manifestación clínica oclusiva más común observada en pacientes con aFL. Otras formas de presentación son la trombosis superficial arterial o venosa y la tromboflebitis. *Livedo reticularis* es frecuentemente observado en SAF, el cual se exagera en climas fríos. Otras manifestaciones cutáneas son nódulos en piel, púrpura necrotizante, úlceras crónicas en piernas y gangrena periférica. La trombosis de los vasos cutáneos no tiene una presentación específica y lesiones idénticas pueden observarse en púrpura trombótica trombocitopénica, crioglobulinemia, púrpura fulminante y necrosis por warfarina.^{4,8,11,15}

Nefrología

Puede ocurrir trombosis renal arterial o venosa, y ocasionalmente es bilateral. La oclusión arterial se manifiesta como hipertensión arterial maligna acompañada de falla renal sin que exista evidencia de nefritis lúpica. La microangiopatía trombótica se ha reportado en pacientes con SAF, ésta es frecuente en pacientes embarazadas. La frecuencia de trombosis glomerular se incrementa en pacientes con LES y con AL.^{4,8,11}

Hematología

Aproximadamente 30% de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática son positivos a aFL. También se ha relacionado con casos de anemia hemolítica, sobre todo en pacientes con SAF secundario y que tienen aCL del isotipo IgM.^{4,8}

Gastroenterología

Isquemia del estómago y trombosis sin circulación hepática ocurren presentando hematemesis asociada con trombosis de la vena hepática. El síndrome de Budd-Chiari está fuertemente relacionado con la presencia de aFL, siendo esto la segunda causa más común de tal enfermedad hepática. También puede ocurrir oclusión trombótica e isquemia de los vasos mesentéricos dejando amplias áreas de necrosis y ser la primera manifestación de SAF.^{4,11}

Oftalmología

En los últimos años se ha relacionado el SAF con la enfermedad vascular de la retina aunque persiste controversia en este sentido.⁶

Forma catastrófica

Algunos pacientes con SAF evolucionan a la forma catastrófica que consiste en coagulopatía/vascu-

lopatía aguda, que desencadena falla orgánica múltiple de manera rápida y progresiva en pacientes con niveles altos de aCL y aFL. Esta condición es de origen agudo y los principales órganos afectados son el sistema nervioso central (SNC) y los riñones (*figura 2*). Puede cursar con trombocitopenia, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) e ictericia; los pacientes se encuentran en estado estuporoso o comatoso, y son frecuentes las complicaciones pulmonares, abdominales y cutáneas.⁴

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio de los aFL puede plantearse de dos maneras: la primera es utilizar técnicas de coagulación para detectar la presencia de IL, y la segunda utiliza un método inmunológico (ELISA), que evidencia la presencia de aCL y otros fosfolípidos aniónicos. El diagnóstico de IL está basado en la prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos que no corrigen en la mezcla con

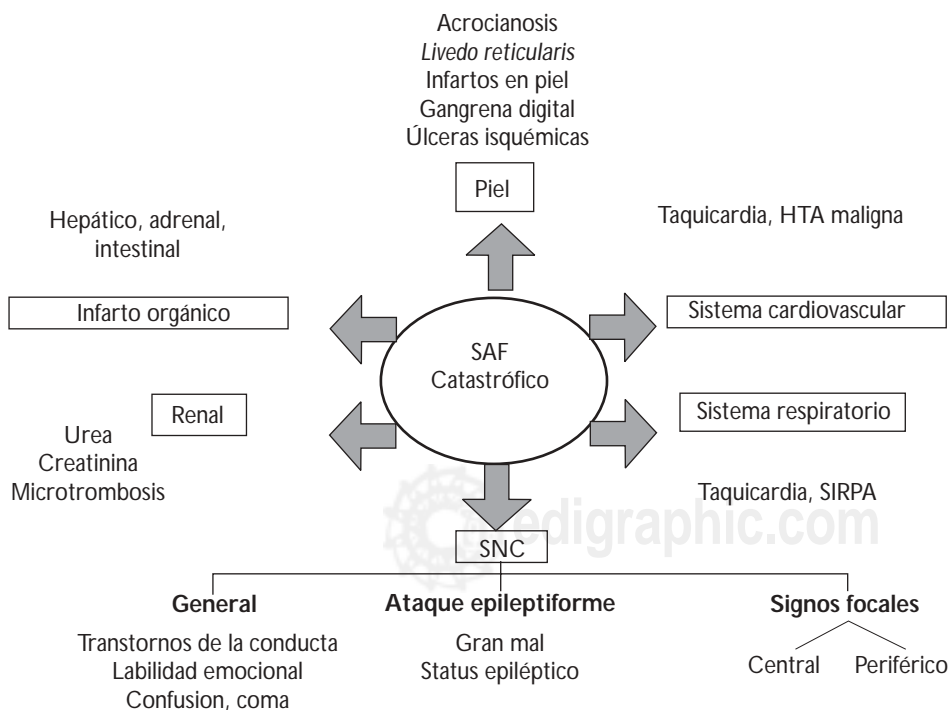


Figura 2. Sintomatología clínica del SAF catastrófico. Reproducido de la referencia 24.

plasma normal. Por otra parte, el ensayo de los aFL por el método ELISA presenta una serie de ventajas que incluyen: mejor estandarización del sistema de estudio, posibilidad de trabajar con sueros almacenados, demostración de la especificidad inmunológica, caracterización del isotipo de la inmunoglobulina y cuantificación de los anticuerpos; además de que la prueba no se afecta por la presencia de heparina ni por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.³

La variedad de manifestaciones clínicas asociadas a la presencia de aFL, entre las que destacan las complicaciones tromboticas, ha aumentado el interés de los laboratorios de hemostasia por desarrollar técnicas sensibles que identifiquen estos anticuerpos y permitan establecer criterios diagnósticos.² El diagnóstico se basa en la detección de autoanticuerpos que se unen a antifosfolípidos o a complejos fosfolípido-proteína.⁵ De acuerdo a lo anterior, existen tres maneras para determinar aFL dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa:⁴

30

1) Pruebas serológicas comunes para la sífilis:

incluyen pruebas de aglutinación (RPR), floculación (VDRL) y fijación del complemento (Wassermann); todas utilizan un antígeno a base de cardiolipina, colesterol y fosfatidilcolina. Los pacientes con sífilis son altamente positivos a estas pruebas, mientras que los pacientes con SAF son débilmente positivos o negativos. En pacientes con sífilis los anticuerpos parecen estar dirigidos únicamente contra la cardiolipina. Algunas series indican que sólo 30% de los pacientes con SAF son positivos al VDRL.⁴

2) Anticoagulante lúpico: al igual que la determinación de aCL es una prueba difícil de realizar e interpretar. Esta prueba es un análisis funcional en el que se cuantifica la capacidad del aFL de prolongar la coagulación a través de la inhibición de la conversión de la protrombina en trombina, o la activación del factor X. La prueba inicia demostrando la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa),

el tiempo del veneno de víbora de Russell diluido (TVVRD) o el tiempo de coagulación de kaolin (TCK). Si alguno diera positivo, se debe repetir la prueba mezclando el plasma problema con plasma normal, normalizándose la prueba en el caso de que el paciente presente déficit de algún factor de la coagulación; el tiempo permanecerá prolongado en el caso de estar presente el AL o bien algún otro inhibidor de la coagulación. Para confirmar la presencia de AL la prueba se normaliza después de agregar plaquetas o bien un exceso de fosfolípidos. Esta prueba se realiza con plasma, por lo que la sangre debe recogerse en tubo citratado (tapón azul). La prueba no se puede realizar de forma confiable si el paciente está bajo tratamiento con heparina o bien está ingiriendo anticoagulantes orales.^{2,5,14}

3) Anticuerpos anticardiolipina: su interpretación es difícil ya que pueden ser positivos en pacientes con enfermedades infecciosas, inflamatorias, neoplásicas o inducidas por fármacos, así como en sujetos normales. El diagnóstico se basa en si la prueba es positiva, sobre todo al isotipo IgG a niveles medios o elevados, permaneciendo varias semanas, meses e incluso años. También se puede realizar la determinación del isotipo IgM, la cual puede resultar falsamente positiva con mayor frecuencia que la IgG (aunque puede presentarse sólo positividad de la IgM a títulos altos). Algunos laboratorios determinan el isotipo IgA en pacientes en los cuales se sospecha el síndrome a pesar de su negatividad para IgG, IgM, ant-CL y AL.

Esta prueba se realiza en suero, por lo que la muestra se debe recolectar en tubos convencionales (tapón rojo). Los niveles de IgG se dan en unidades "GPL", los de IgM en unidades "MPL" y para el isotipo IgA se utilizan unidades "APL". Unidades GPL superiores a 20 y preferiblemente a 40 son específicas para el diagnóstico, si los niveles son superiores a 80 la muestra debe diluirse. Los métodos de laboratorio más utilizados para

la determinación de estos anticuerpos son por radioinmunoensayo (RIA), inmunoensayo enzimático (ELISA) y recientemente se ha mencionado a la citometría de flujo.^{2,5,14}

Conclusiones

Los aFL representan un amplio grupo de anticuerpos, asociados con tromboembolismo arterial y/o venoso, abortos recurrentes y trombocitopenia, características que definen el SAF; uno de sus aspectos más intrigantes es su habilidad para influenciar los fosfolípidos dependientes de la coagulación.^{29,31} El SAF en tan sólo una década ha adquirido gran importancia. Probablemente, con excepción del sida, no existe otra entidad clínica que haya tenido tanta atención por parte de la comunidad médica o haya figurado más prominentemente en los artículos científicos alrededor del mundo durante las décadas de los 80 y 90.²²

La asociación entre SAF, en particular la reactividad a cardiolipina, y las manifestaciones clínicas de trombosis venosa y arterial está bien establecida. Sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos por explicar el mecanismo de estos anticuerpos, en la patogénesis de tal entidad, continúa siendo incierto y puede ser producto de una respuesta inmune a las lipoproteínas alteradas (algunos autores incluyen dentro de estas proteínas la forma oxidada de las lipoproteínas de baja densidad)³⁰ o a los complejos proteína-fosfolípido después de la activación celular y exposición de fosfolípidos aniónicos sobre superficies celulares. Otros mecanismos propuestos son: a) disminución en la producción de prostaciclina por las células endoteliales, aumentando así la agregación plaquetaria y la injerencia de los factores de la coagulación, b) regulación de los efectos de la β_2 -GP-1 sobre la coagulación por parte de estos anticuerpos, ya que esta proteína posee una porción o todos los epitopes antigénicos requeridos para la unión de los aCL y c) que estos anticuerpos estén dirigidos contra los componentes de la vía de la proteína C, proteína S y trombomodulina.²⁵⁻²⁷

Por último, datos recopilados en los últimos seis años han cambiado radicalmente el entendimiento de la especificidad antigénica de los anticuerpos asociados a SAF. La preponderancia de datos recientes demuestran que la mayoría de los anticuerpos asociados con SAF y detectados en ensayos convencionales para aCL y AL no están dirigidos contra fosfolípidos aniónicos, pero sí reconocen las proteínas plasmáticas unidas a fosfolípidos como son β_2 -GP-1 o la protrombina.²⁸

Referencias

1. von Scheven E et al. Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J Pediatr* 1996; 129: 339-345.
2. Velasco F et al. Síndrome antifosfolípido (SAF); posibles mecanismos patogénicos de trombosis. *Sangre* 1997; 42(6): 475-481.
3. Said PB et al. Fisiopatología del síndrome antifosfolípido. *Sangre* 1993; 38(2): 1131-1138.
4. Rojas SJ. Revisión síndrome de anticuerpos antifosfolípido. *Rev Mex Reumat* 1996; 11: 179-185.
5. Harris EN. Diagnóstico y tratamiento del síndrome antifosfolípido. Ed. Mexicana. *Hospital Practice* 1995; 4(1): 12-21.
6. Dunn JP et al. Antiphospholipid antibodies and retinal vascular disease. *Lupus* 1996; 5: 313-322.
7. Gharavi AE et al. The syndrome of thrombosis, thrombocytopenia, and recurrent spontaneous abortions associated with antiphospholipid antibodies: Hughes syndrome. *Lupus* 1996; 5: 343-344.
8. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-344.
9. Alarcón-Segovia D et al. The concept and classification of antiphospholipid/cofactor syndromes. *Lupus* 1996; 5: 364-367.
10. Piette JC. Diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission impossible"? *Lupus* 1996; 5: 354-363.
11. Levy RA. Clinical manifestations of the aPL syndrome. *Lupus* 1996; 5: 393-397.
12. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996; 5: 345-346.
13. Wilson WA et al. Genetic risk factors for aPL syndrome. *Lupus* 1996; 5: 398-403.
14. Triplett DA. Lupus anticoagulants/antiphospholipid-protein antibodies: the great imposters. *Lupus* 1996; 5: 431-435.
15. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1994; 20(1): 45-59.
16. Lockshin MD. Pathogenesis of the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996; 5: 404-408.
17. Machin SJ. Platelets and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1996; 5: 386-387.
18. Robbins DL et al. Effect of anticardiolipin/ β_2 -glycoprotein-1 complexes on production of thromboxane A_2 by platelets from patients with the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 51-56.
19. Branch DW. Criteria for antiphospholipid syndrome: early pregnancy loss, fetal loss, or recurrent pregnancy loss? *Lupus* 1996; 5: 409-413.

20. Levine SR et al. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996; 5: 347-353.
21. Baca V et al. Cerebral infarction and antiphospholipid syndrome in children. *The Journal of Rheumatology* 1996; 23: 1428-1431.
22. Lie JT. Vasculopathy of the antiphospholipid syndromes revisited: thrombosis is the culprit and vasculitis the consort. *Lupus* 1996; 5: 368-371.
23. Hofbauer LCh et al. Graves disease associated with the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1996; 23: 1435-1437.
24. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: acute multiorgan failure with antiphospholipid antibodies: a review of 31 patients. *Lupus* 1996; 5: 414-417.
25. Hanly JG et al. β_2 -glycoprotein-1 and anticardiolipin antibody binding to resting and activated cultured human endothelial cells. *J Rheumatol* 1996; 23: 1543-1549.
26. Kandiah DA et al. β_2 -glycoprotein-1: target antigen for autoantibodies in the "antiphospholipid syndrome". *Lupus* 1996; 5: 381-385.
27. Tomas JF et al. Natural anticoagulant proteins and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 57-62.
28. Roubey RAS. Antigenic specificities of antiphospholipid autoantibodies: implications for clinical laboratory and diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996; 5: 425-430.
29. Galli M. Non β_2 -glycoprotein-1 cofactors for antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1996; 5: 388-392.
30. Koike T et al. Anti β_2 -glycoprotein-1 antibody: specificity and clinical significance. *Lupus* 1996; 5: 378-380.
31. Harris EN et al. Functional effects of anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1996; 5: 372-377.