

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Síndrome antifosfolípidos, nociones generales

Sonia Guadalupe Barreno-Rocha,* Ana Karen del Ángel-Aranda,**
David Eduardo Muñoz-Gaytán,* José Pablo Aceves-Sanchezborjas,**
Sandra Guzmán-Silahu,* Benjamín Rubio-Jurado,***,+,++
Arnulfo Hernán Nava-Zavala^{+++,\$}

RESUMEN.

El síndrome antifosfolípidos presenta un problema de salud pública ya que su prevalencia es del 1-5% de la población general. Esta situación en combinación con el limitado conocimiento que se tiene de la enfermedad la coloca en un sitio de interés para el sector salud. Las manifestaciones clínicas de esta patología pueden manifestarse en una amplia gama de signos y síntomas siendo los característicos la trombosis arterial y venosa con más frecuencia en extremidades así como la pérdida fetal antes de la semana 10 de gestación. Para el diagnóstico de dicha enfermedad es necesario demostrar la presencia de trombosis o pérdida fetal aunado a la elevación de biomarcadores de coagulación llamados anticuerpos antifosfolípidos. En el tratamiento para pacientes que presentan esta patología ha significado un reto encontrar el equilibrio entre presentar hemorragias o desarrollar enfermedad trombótica.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípidos, trombosis, anticuerpos, tratamiento, fisiopatología.

ABSTRACT.

The antiphospholipid syndrome is a current issue on public health since its prevalence around 1-5% in the general population. This situation combined with the limited knowledge that we have about this disease places it's placed in a matter of interest for the health sector. The clinic manifestations of this pathology could manifest

* Unidad de Investigación Biomédica 02, UMAE, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guadalajara, Jalisco, México.

** Programa Interinstitucional para el Fortalecimiento de la Investigación y el Posgrado del Pacífico.

*** Departamento clínico de hematología, UMAE, HE, Centro Médico Nacional de Occidente CMNO IMSS.

+ Programa de especialización en Hematología, CUCCS; Universidad de Guadalajara. Programa nacional de posgrados de calidad CONACYD.

++ Consulting and Research Division, Universidad de Monterrey.

+++ Departamento de Inmunología y Reumatología del Hospital General de Occidente (HGO), Secretaría de Salud. Zapopan, Jalisco, México.

\$ Programa Internacional Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG). Zapopan, Jalisco, México.

Correspondencia:

Arnulfo Hernán Nava-Zavala

E-mail: navazava@yahoo.com.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 3 de septiembre de 2018. Aceptado con modificaciones: 8 de octubre de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

in a wide range of symptoms and signs being the most representatives such as the arterial and venous thrombosis with more frequency in the limbs and also fetal loss before the 10th week of pregnancy. For the diagnosis of this disease is necessary to prove the presence of thrombosis or fetal loss within the elevation of biomarkers of coagulation called antiphospholipids antibodies. The treatment for patients that present this pathology has been a challenge to found the balance between the hemorrhages or the development of the thrombotic disease.

Key words: Antiphospholipids syndrome, thrombosis, antibodies, treatment, physiopathology.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípidos es una entidad que se caracteriza por el desarrollo de eventos trombóticos así como comorbilidades materno-fetales con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos. Si bien es conocida la contribución en el aumento de la probabilidad de desarrollar eventos trombóticos al contar con anticuerpos antifosfolípidos elevados, el factor desencadenante de la activación de dichos anticuerpos se conoce en mediana forma.¹

El panorama clínico del síndrome antifosfolípidos es amplio, siendo los signos y síntomas más frecuentes la trombosis, livedo reticularis, falla valvular cardíaca, trombosis o embolia pulmonar, nefropatía, hipertensión, trombocitopenia, entre otros.¹

HISTORIA

Durante los años 90 comenzó a relacionarse la presencia de trombosis, trombocitopenia y pérdidas fetales como un posible síndrome, pero no fue hasta 30 años después cuando Graham R.V. Hughes relacionó una enfermedad cerebral importante con abortos y presencia de anticoagulante lúpico y publicó sus hallazgos en el *British Medical Journal*.²

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) en la población general es de 1 a 5%. Aunque sólo una minoría de estas personas desarrollan síndrome antifosfolípidos (SAF), la estimación epidemiológica indica que la incidencia es de alrededor de cinco ca-

sos nuevos por cada 100,000 personas al año y la prevalencia es de 40-50 casos por cada 100,000 habitantes.²

Los aFL son positivos en aproximadamente 13% de los pacientes con accidente cerebrovascular, 11% con infarto agudo de miocardio (IAM), 9.5% de los pacientes con trombosis venosa profunda y 6% de los pacientes con morbilidad del embarazo.^{2,3} El riesgo de desarrollar trombosis en individuos sanos que descubren que tienen aFL es bajo < 1%.⁴

Cabe mencionar que 40-50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) también tienen SAF.² La prevalencia de aFL en pacientes con LES varía de 15-34% para el anticoagulante lúpico, de 12-44% para anticardiolipina y de 10-19% para anticuerpos anti-β2-glicoproteína. De los pacientes con LES que son positivos para aFL, de 20-50% desarrollarán trombosis.³

Existe una modalidad de este padecimiento que se conoce como SAF catastrófica, la cual es muy escasa y representa menos de 1% de todos los casos de SAF.⁵ Tiene un resultado potencial letal, en la medicina clínica actual se le da mucha importancia.⁵

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Como se ha mencionado, la característica predominante de esta entidad deriva en la formación de trombos, ya sea en lechos capilares venosos o arteriales, los miembros superiores o inferiores pueden verse afectados con mayor frecuencia, pero cuando se sospecha de la presencia de trombosis sin inflamación del vaso sanguíneo, es necesario realizar un estudio histológico con la probabilidad de encontrar trombosis en

cualquier órgano de la anatomía. Además de la trombosis también es común la pérdida fetal antes de la décima semana de gestación o el parto prematuro de menos de 34 semanas de gestación sin motivo aparente.^{6,7}

Debemos considerar los factores de riesgo asociados a un evento secundario (infecciones, estado inflamatorio o reposo prolongado), ya que esto puede ser suficiente para desencadenar la progresión del síndrome. Para hacer el diagnóstico también es necesario contar con los criterios de laboratorio en conjunto con los criterios clínicos descritos previamente.^{6,7}

La importancia en el laboratorio ante esta patología consiste en corroborar los datos clínicos con presencia de anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos anticardiolipina positivos, anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína y anticoagulante lúpico.⁸

Con base en los hallazgos de laboratorio, es un hecho que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos aumenta la probabilidad de desarrollar eventos trombóticos. El anticuerpo que ha demostrado tener una mayor fuerza predictiva para el desarrollo de eventos trombóticos y morbilidad gestacional es el anticoagulante lúpico, ya que la anticardiolipina necesita estar en concentraciones muy elevadas (arriba del percentil 99) y no mostró una relación tan fuerte como el anticoagulante lúpico. También los pacientes que presentan una positividad para los tres anticuerpos tendrán mayor probabilidad de trombosis.⁹

FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con fiebre reumática mostraron una relación cruzada con formación de anticuerpos anti-M y anticuerpos antifosfolípidos, siendo los anticuerpos anticardiolipina los que con más frecuencia se elevaron en estos pacientes. Los signos y síntomas que más a menudo se observaron fueron carditis, afectación cardíaca valvular y trombosis arterial profunda.¹

El mecanismo mediante el cual la presencia de anticuerpos antifosfolípidos ocasiona la pér-

dida fetal ha sido bien estudiado en principio. La presencia de éstos provoca una reacción inflamatoria con subsecuente activación del complemento, además de inhibición en la migración y función de las células trofoblásticas antes de la formación y crecimiento de las arterias espirales dentro de la decidua. Asimismo, existe inhibición de las células gigantes multinucleadas necesarias para la adecuada acción de la placenta.¹

Se ha observado como epítotope central para la unión de anticuerpos antifosfolípidos la célula B, que se encuentra en el dominio 1 de la molécula beta-2-glicoproteína condicionando esta acción a una prolongación del tiempo de la acción fibrinolítica, favoreciendo así la formación de trombos.⁶

Se han propuesto otros mecanismos en los cuales los aFL afectan la hipercoagulabilidad, entre éstos se incluyen la inhibición de la actividad anticoagulante de la proteína C y S, la disrupción del blindaje de la anexina A5 en las células de la superficie, inhibición de β 2-GPI para impedir que neutralice al factor de Von Willebrand (VWF) y la activación del complemento. Aún no se ha definido si los otros anticuerpos o aFL son los responsables del rápido aclaramiento plaquetario por el sistema retículo-endotelial. Al unirse los anticuerpos anti- β 2-GPI a los trofoblastos placentarios se detiene el crecimiento y la diferenciación que en modelos animales ha resultado en activación de neutrófilos mediados por el complemento y el factor tisular, lesión del trofoblasto, trombosis vascular en arterias y venas y subsecuente pérdida fetal o complicaciones relacionadas con el embarazo como aborto, parto pretérmino o preeclampsia.¹⁰⁻¹²

DIAGNÓSTICO

Para hacer el diagnóstico de síndrome antifosfolípidos se realizaron dos reuniones de expertos, en la primera se establecieron los criterios de Sapporo en 1999 que posteriormente fueron modificados en Sydney, siendo la principal modificación la adición del anticuerpo anti-beta 2-glicoproteína como criterio diagnóstico de la-

laboratorio para esta entidad, estos criterios se muestran en el *cuadro I*.⁵

Para realizar un adecuado diagnóstico de dicha enfermedad es necesaria la confirmación objetiva de una trombosis profunda (arterial o venosa) o comorbilidades materno-fetales como pérdidas fetales tempranas o partos prematuros. En cuanto a los criterios de laboratorio es necesaria la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos en al menos dos ocasiones con una diferencia de 12 semanas entre ambas tomas, los anticuerpos que se reconocen como parte de los anticuerpos antifosfolípidos son anticoagulante lúpico y anti-beta 2-glicoproteína cuya presencia en sangre se tomará como

positiva para ese anticuerpo y el anticuerpo anticardiolipina, el cual necesita estar en un percentil por encima de 99 para considerarse positivo y diagnóstico.⁵

TRATAMIENTO

El pilar central del tratamiento de un paciente con antifosfolípidos se basa en la anticoagulación; sin embargo, la información que existe con respecto al tiempo o la intensidad de la anticoagulación es controvertida, ya que muchos pacientes con esta patología tienen como comorbilidad la trombopenia, por lo cual su probabilidad de sangrado es elevada.⁵

Estudios en los que se ha buscado una anticoagulación con una meta en INR de 2-3 segundos han revelado que pacientes quienes ya habían sufrido de una trombosis venosa profunda tuvieron una recurrencia en la enfermedad; sin embargo, en los pacientes en quienes la meta fue de 3-4 segundos, la incidencia de sangrados fue mayor. Entre dichas hemorragias también llegaron a ocurrir casos de hemorragia intracraneal.⁵

En cuanto a la aspirina o warfarina no se ha observado diferencia entre el uso de uno u otro fármaco, siendo similares en su eficacia, tampoco hay diferencia en el uso de heparina como terapia inicial, lo que sí ha mostrado mejores resultados es el uso de terapias combinadas con aspirina o warfarina como pilar central, pudiendo adicionar a una de éstas hidroxycloquina, heparina o metilprednisolona.¹³

COMPLICACIONES

Las complicaciones más comunes son pérdida fetal recurrente, insuficiencia placentaria con restricción en el crecimiento fetal, preeclampsia, eclampsia y parto pretérmino. Existen también manifestaciones trombóticas como síndrome de Budd-Chiari, infarto hepático, hiperplasia nodular regenerativa, trombosis del seno sagital, EVC, síndrome de Sneddon, tromboembolismo pulmonar, hipertensión pul-

Cuadro I. Criterios diagnósticos.

Al menos un criterio clínico y uno de laboratorio	
Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis vascular; uno o más episodios de trombosis arterial o venosa en cualquier tejido u órganos (sin otra posible causa encontrada) • Elevada morbilidad materna: <ol style="list-style-type: none"> a) una o más muertes fetales inexplicables sin anomalías anatómicas y después de la décima semana de gestación o b) uno o más partos prematuros con anatomía neonatal normal, después de la semana 34 de gestación, secundario a eclampsia o preeclampsia severa o datos de insuficiencia placentaria o c) tres o más abortos espontáneos antes de la semana 10 de gestación
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulante lúpico en plasma en dos o más ocasiones en al menos 12 semanas de diferencia • Anticuerpo anticardiolipina (IgG y/o IgM) en suero o plasma en dos ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia y con medición mediante ELISA • Anticuerpos anti-β-2-glicoproteína con al menos 12 semanas de diferencia y con medición con ELISA

Modificado de: Amengual O, Atsumi T. *Antiphospholipid syndrome, the best prophet of the future*. Mod Rheumatol. 2018; 28 (3): 409-416.

Cuadro II. *Global APS Score* (GAPSS)¹⁴ para evaluar el síndrome antifosfolípidos.

Factor	Valor
Anticardiolipina IgG/IgM	5
Anti-β-2 glicoproteína IgG/IgM	4
Anticoagulante lúpico	4
Anti-protrombina/fosfatidilserina complejo (sPS/PT) IgG/IgM	3
Hiperlipidemia	3
Hipertensión arterial	1

Modificado de: Sciascia S, Bertolaccini ML. *Thrombotic risk assessment in APS: the Global APS Score (GAPSS)*. *Lupus*. 2014; 23 (12): 1286-1287.

monar, trombosis renal, microangiopatía trombótica, úlceras y gangrena en piel y trombosis retiniana.⁷

PREVENCIÓN

En los pacientes que nunca han presentado un evento trombótico no es necesario dar tratamiento; sin embargo, deben evitarse factores de riesgo como sedentarismo, tabaquismo, antihipertensivos, etcétera.²

La clasificación de estos pacientes es primordial, pues nos ayudará a prevenir complicaciones como eventos trombóticos.⁵ Por tal motivo, se han diseñado sistemas de eva-

luación con la intención de contabilizar los factores de riesgo asociados a trombosis enfocándose en el perfil de coagulante lúpico y en ocasiones incorporando los factores de riesgo cardiovascular como hiperlipidemia e hipertensión arterial.⁵

El sistema de evaluación más conocido y aceptado es el *global APS score* (GAPSS) que incluye las seis variables que se muestran en el *cuadro II*. En un estudio piloto se reportó que las puntuaciones altas se relacionaron con mayor sintomatología.¹⁴

CONCLUSIÓN

No existe duda en el efecto protrombótico que sufren los pacientes con síndrome antifosfolípidos; sin embargo, sí es controversial la heterogenicidad de la enfermedad así como el tratamiento que deben recibir estos pacientes, ya que los marcadores biológicos que pueden utilizarse para el diagnóstico pueden mostrar distintas combinaciones de positividad siendo los pacientes que presentan una triple positividad (anticardiolipina, anti-β-2-glicoproteína, anticoagulante lúpico) los que tienen probabilidad más alta de trombosis y reincidencia de la misma y son estos mismos pacientes quienes necesitan mayor intensidad en su tratamiento antitrombótico.¹³

BIBLIOGRAFÍA

- Da Silva F, de Carvalho J. Rheumatic fever associated with antiphospholipid syndrome: systematic review. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 614591.
- Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014; 48-49: 20-25.
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 17103.
- Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid syndrome, "the best prophet of the future". *Mod Rheumatol*. 2018; 28 (3): 409-416.
- Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013: 675-680.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368 (11): 1033-1044.
- Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rego J, Levy R, Andrade DCO. Update on antiphospholipid antibody syndrome. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017; 63 (11): 994-999.
- Kutteh WH. Antiphospholipid antibody syndrome and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014; 26 (4): 260-265.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376 (9751): 1498-1509.
- Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015: 53-60.
- Voigtlaender M, Conradi L, Hinsch A, Langer F. Right atrial thrombosis in antiphospholipid syndrome with secondary immune thrombocytopenia. *Thorac Cardiovasc Surg Rep*. 2015; 4 (1): 40-43.

12. Mikkiliineni VR, Panidapu N, Parasa M, Shaik MS. Anesthetic management in a case of antiphospholipid antibody syndrome. *Anesth Essays Res.* 2015; 9 (3): 411-412.
13. Unlu O, Erkan D, Barbhaiya M, Andrade D, Nascimento I, Rosa R et al. The impact of systemic lupus erythematosus on the clinical phenotype of antiphospholipid antibody positive patients: results from antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international networking (APS ACTION) clinical database and repository. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018.
14. Sciascia S, Bertolaccini ML. Thrombotic risk assessment in APS: the Global APS Score (GAPSS). *Lupus.* 2014; 23 (12): 1286-1287.