

REUMATOLOGIA

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (Revisión Bibliográfica)

Ricardo Alfaro Pacheco*

SUMMARY

The antiphospholipid syndrome is an uncommon autoimmune disorder, that affects predominantly women and it is often associated with systemic lupus erythematosus, it is habitually manifested with abortions, premature childbirths or episodes of venous or arterial thrombosis, primarily of the brain. The responsible antibodies are: lupus anticoagulant, anticardiolipin, and anti B2-Glicoprotein-1.

Antiphospholipid syndrome is classified as a primary disorder when it does not appear in association with other autoimmune disorders and secondary when it is associated with disorders such

as systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. The people who carry this syndrome must receive treatment promptly with anticoagulants to prevent its complications.

Keywords: antiphospholipid syndrome, autoimmune, abortion, thrombosis.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAAF):

Los primeros anticuerpos antifosfolípido fueron descritos en el año 1906, en un estudio realizado por Wassermann en pacientes portadores de sífilis (19), más tarde se determinó que éstos correspondían a la anticardiolipina (9). En el año 1952 Conley y

Hartman describieron trastornos de coagulación in vitro en dos pacientes portadores de LES con resultados falso positivos para lúes (5). A partir del año 1990 se descubrió que algunos anticuerpos anticardiolipina requieren la presencia de la proteína ligadora de fosfolípidos B2-glicoproteína-1 para poder unirse a la cardiolipina (16). Esta es una característica de los anticuerpos anticardiolipina en pacientes con LES o SAAF pero no en pacientes con sífilis u otras enfermedades infecciosas (11). Los más comunes subgrupos de anticuerpos antifosfolípidos son: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti B2 glicoproteína-1, en un determinado paciente podrían

estar presentes unos u otros en forma inespecífica. Se denomina SAAF primario aquel que ocurre en pacientes sin evidencia clínica de otra enfermedad autoinmune y secundaria cuando está en asociación con otras enfermedades autoinmunes siendo el LES por mucho la enfermedad más común en la que ocurre el SAAF, la asociación con enfermedades reumatológicas, con excepción de la AR, es más tenue y se ha basado en reportes de casos. El SAAF catastrófico es aquel que se define por la afección de al menos tres diferentes sistemas orgánicos en un período de días o semanas con evidencia histopatológica de múltiples oclusiones de grandes o pequeños vasos, hasta un 25% de éstos pacientes desarrolla Coagulación Intravascular Diseminada (11).

EPIDEMIOLOGÍA

Según estadísticas norteamericanas, la prevalencia en personas jóvenes aparentemente sanas es de 1-5% y éstos valores aumentan con la edad especialmente ancianos con enfermedades crónicas, es más común en mujeres (80%) entre los 20 y 40 años, además 50-70% de los portadores de LES desarrolla SAAF tras 20 años de seguimiento.

El SAAF catastrófico representa menos del 1% de todos los pacientes con SAAF, éstos generalmente se encuentran en una situación médica urgente que requiere un seguimiento clínico

exhaustivo (4). Está demostrada la asociación entre el SAAF y el primer episodio de trombosis venosa, infarto agudo al miocardio y EVC recurrente. Algunos factores genéticos asociados son HLA-DR7 en Canadá, Alemania, Italia y México, y con HLA-DQw7 en América y España (5).

FISIOPATOLOGÍA

Se han propuesto varias teorías para explicar la naturaleza protrombótica de este síndrome, la primera implica la activación de la célula endotelial, la unión de anticuerpos antifosfolípidos, la secreción de citoquinas y el metabolismo de la prostaciclina. Una segunda teoría se enfoca en el daño endotelial mediado por agentes oxidantes, la LDL oxidada es fagocitada por los macrófagos con su subsecuente activación y daño a la célula endotelial, se forman autoanticuerpos contra LDL y anticardiolipina y de éstos algunos reaccionan en forma cruzada con LDL, además la anticardiolipina se fija a cardiolipina oxidada pero no reducida lo que sugiere que los anticuerpos anticardiolipina reconocen fosfolípidos oxidados. Una tercera teoría propone que los anticuerpos antifosfolípidos interfieren o modulan la función de las proteínas de unión a fosfolípidos involucradas con la regulación de la coagulación, aunque se conoce poco acerca de la función biológica de la B2 glicoproteína -1 es sabido que

ésta actúa como un anticoagulante natural ya que se une a los fosfolípidos aniónicos e inhibe la vía intrínseca de la coagulación, la agregación plaquetaria adenosín-fosfato dependiente y la actividad protrombinasa de las plaquetas (12). Los AAC al necesitar de este cofactor, interferirían con las acciones de la beta 2 glicoproteína I, favoreciendo los fenómenos trombóticos, también se ha propuesto una interferencia de los anticuerpos antifosfolípidos con las funciones de la protrombina, proteína C, anexina V, y el factor tisular (3).

CLÍNICA

Las siguientes son las principales manifestaciones:

Trombosis venosa profunda: 28-55%, trombosis arterial principalmente a nivel cerebral, anomalías cardíacas valvulares con embolismos periféricos.

Otras manifestaciones predominantes del SAAF incluyen: trombocitopenia (40-50%), anemia hemolítica (14-23%), livedo reticularis (11-23%), aunque la manifestación renal es muy frecuente en el LES, es apenas reconocida como parte del SAAF, en aquellos que lo presentan invariablemente se asocia con hipertensión arterial. El 20% de las mujeres con pérdidas fetales recurrentes presenta AAF, éstas ocurren más típicamente durante el segundo trimestre del embarazo (10), evidencia reciente en mo-

delos a base de murina sugieren que el evento primario en estas pérdidas son los AAF mediados por la activación del complemento.

Además episodios de sangrado, cefalea migrañosa, abdomen agudo, hipertensión pulmonar, insuficiencia adrenal (8).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico y clasificación del SAAF se utilizan criterios clínicos y de laboratorio (mayores- Tabla 1) (14).

Criterios Clínicos

Trombosis vascular

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos que ocurra en cualquier tejido u órgano, confirmado por estudio de imágenes, estudios doppler o histopatológicos.

La trombosis puede involucrar el sistema vascular cerebral, arterias coronarias, sistema pulmonar, sistema venoso o arterial en las extremidades, venas hepáticas y renales, arterias o venas oculares, o en glándula suprarrenal

Complicaciones del embarazo

Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales en la semana 10 de gestación o después de ella; o

Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales en la semana 34 de gestación o antes de ésta debido a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria severa; o

Tres o más abortos espontáneos consecutivos e inexplicados antes de la décima semana de gestación.

Criterios de laboratorio:

Anticuerpos anticardiolipina

Anticuerpos Anticardiolipina IgG o IgM presentes en niveles moderados o altos a nivel sanguíneo en dos o más ocasiones con diferencia de seis meses.

Anticuerpos anti beta 2 glicoproteína 1

Anticuerpos anticoagulante lúpico

Anticuerpos anticoagulante lúpico detectados en sangre en dos o más ocasiones con una diferencia de doce meses

Tabla 1. Criterios Diagnósticos revisados en consenso internacional (2006)

Una segunda clasificación Tours (Tabla 2) se utiliza para definir SAAF probable/posible y para ello utiliza los siguientes criterios (menores) (20):

Criterios Clínicos Menores

Dos o más pérdidas fetales espontáneas consecutivas antes de la 10ª semana gestacional.

Corea, mielopatía transversa.

Trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune

Livedo reticularis, úlceras en MMII

Hemorragia adrenal bilateral.

Criterios de laboratorio menores

Presencia de anticardiolipina IgA.

Anticuerpos antimitocondriales(M5)

¿Ac antifosfatidil etanolamina? ¿Antifosfatidilserina? ¿Anti-LDL oxidada?

Tabla 2. Criterios menores para SAAF (Tours 2000).

Para el diagnóstico definitivo se necesita la presencia de al menos un criterio clínico mayor y uno mayor de laboratorio, sin límites en cuanto al tiempo transcurrido entre el evento clínico y el estudio de laboratorio positivo. Con base en la clasificación de Tours se define SAAF probable: al menos un criterio clínico mayor y un criterio menor de laboratorio o dos criterios clínicos menores y un criterio mayor de laboratorio.

Como SAAF posible se define: un criterio clínico menor y uno mayor de laboratorio. En general los anticuerpos anticoagulante lúpico son más específicos para el SAAF mientras que los anticardiolipina son más sensibles, la especificidad de los anticuerpos anticardiolipina mejora con la titulación y es mayor para la IgG que para IgM.

TRATAMIENTO

El primer paso en el tratamiento es la eliminación de factores de riesgo: deben reducirse o eliminarse los factores adicionales de riesgo vascular, tales como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo o uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos. También hay que tener un cuidado especial con los pacientes post operados o encamados, en los que debe efectuarse una adecuada profilaxis de trombosis venosas mediante la administración de heparina subcutánea (15). Aquellos pacientes portadores del SAAF y diagnosticados en

forma incidental, no ha sido adecuadamente estudiado el tratamiento profiláctico (con excepción de aquellos portadores de LES), pese a ello si no existiera embarazo, la indicación actual es con bajas dosis de aspirina (81 mg/día) (8). Aquellos casos que se manifiesten con tromboembolismo venoso, el tratamiento inicial consiste en heparina no fraccionada o de bajo peso molecular al menos por 5 días, traslapando con warfarina, manteniendo una anticoagulación de moderada intensidad con warfarina (INR 2.0-3.0) se logra reducir el riesgo de trombosis venosa en un 80 – 90%, se recomienda uso por tiempo indefinido incluso de por vida. En los casos de trombosis o embolismo arterial, diversos estudios en pacientes con EVC isquémicos han demostrado que la warfarina a moderada intensidad (INR 1.4-2.8) y la aspirina (325 mg/día) son equivalentes (17), además sin diferencia respecto al riesgo de sangrado. Pese a ello se prefiere el uso de aspirina por su facilidad de uso y no requerir monitoreo de laboratorio.

El tratamiento óptimo en mujeres embarazadas con AAF y con historia de una o más pérdidas fetales antes de las 10 semanas de gestación y sin historia de trombosis es controversial, la recomendación es utilizar una combinación de aspirina (81mg/ día, iniciado previo a la concepción) y heparina (5000-10000 Uds. cada 12 hrs.) o heparina de bajo peso molecular a dosis

profiláctica; éstos se deben iniciar una vez documentado el embarazo y se debe continuar hasta tarde en el tercer trimestre (18). El uso de prednisona no ha demostrado ser eficaz y su uso está asociado a morbilidad materna por lo que está indicada su administración en casos de trombocitopenia severa y preferiblemente a dosis bajas de <30 mg/día (15), aquellas pacientes con antecedente de trombosis que reciben tratamiento con dicumarínicos deben suspenderlo por sus efectos teratogénicos y recibir terapia con heparina de bajo peso molecular, cuando estas pautas no funcionan se debe instaurar tratamiento con gammaglobulinas vía intravenosa (0,4 g/kg/día durante 5 días o 1 g/kg en dosis única que se repiten mensualmente) (18). Para los casos de SAAF catastrófico, se deben eliminar los factores desencadenantes como infecciones, cirugías u otros procedimientos invasivos, prevención y tratamiento de fenómenos trombóticos, además la combinación de glucocorticoides, recambio plasmático, anticoagulación y gammaglobulina, han demostrado tasas de supervivencia de hasta 70% (1,2,6), acompañados de medidas de terapia intensiva. Nuevas estrategias como el uso de estatinas lipofílicas como fluvastatina y simvastatina están siendo estudiadas pues estas bloquean la activación endotelial inducida por la beta 2 glicoproteína 1 y la sobreexpresión del factor proporcionando así una

herramienta terapéutica adicional (13,7).

RESUMEN

El Síndrome antifosfolípido es un trastorno autoinmune poco común, que afecta predominantemente mujeres y que con frecuencia se asocia al LES, habitualmente se manifiesta con abortos, partos prematuros o episodios de trombosis venosa o arterial especialmente a nivel cerebral. Los anticuerpos responsables son el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti B2-Glicoproteína-1. Puede ser primario cuando no aparece en asociación a otros trastornos autoinmunes y secundario cuando está asociado, especialmente a LES o artritis reumatoide, aquellos que son portadores deben recibir tratamiento con anticoagulantes en forma pronta para prevenir sus complicaciones.

Descriptores: Síndrome antifosfolípido, autoinmune, Aborto, trombosis

Abreviaturas: SAAF: Síndrome antifosfolípido, AAF: Anticuerpos antifosfolípido, LES: Lupus eritematoso sistémico, EVC: Evento vascular cerebral.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:195-207
- 2- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:355-76.
- 3- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:113-24.
- 4- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1019-27
- 5- Conley CL, Hartman RC. A haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952;31:621-2.
- 6- Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Rev* 2006;6:98-103
- 7- Ferrara DE, Swerlick R, Harris EN, Meroni PL, Pierangeli S. Fluvastatin inhibits upregulation of tissue factor expression by **antiphospholipid** antibodies on endothelial cells. *Arthritis Rheum* 2002;46:S232
- 8- Gomez M, Monge N, et al. Síndrome antifosfolípido. *Revista de la SEMG*. 2004, 62: 157-163
- 9- Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *BMJ* 1983;287:1088-9
- 10- Khamashta M, Mackworth-young C. Antiphospholipid (Hughes') syndrome. *BMJ*. 1997; 314:245.
- 11- Levine JS, Ware D, et al. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346:752-762
- 12- Mazen, E, Amiram E. Thromboembolism in Patients with the "Lupus". Type Circulating Anticoagulant, *Arch Intern Med* 1984; 144: 510-5.
- 13- Meroni P, Raschi E, Testoni C *et al*. **Statins** prevent endothelial cell activation induced by **antiphospholipid** (anti-beta2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum* 2001;44:2870-8.
- 14- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. Feb 2006;4(2):295-306.
- 15- R. Cervera y R.A. Asherson. Síndrome antifosfolípido: nuevas perspectivas clínicas y terapéuticas. *Reumatol Clin*. 2005;1(4):183-6
- 16- Roubey RAS. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other '**antiphospholipid**' autoantibodies. *Blood* 1994;84:2854-67
- 17- The APASS Writing Committee. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004;291:576-584.
- 18- Tincani A, Branch W, Levy RA, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12:524-529.
- 19- Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Deutsche Med Wochenschr* 1906;32:745-6.
- 20- www.e2salud.juntaextremadura.net/bibliotecashic092004_sindrome_antifosfolipido.pdf