

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose María Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguéz César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srita. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA
SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA
Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Diagnóstico y manejo del síndrome antifosfolípido catastrófico

Diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome



¹Dra. Andrea Hernández Valverde

Hospital Dr. Max Terán Valls, Puntarenas, Costa Rica

ID <https://orcid.org/0000-0002-9544-7838>

²Dra. Rebeca Arias Vargas

Área de Salud de Barranca, Puntarenas, Costa Rica

ID <https://orcid.org/0000-0001-8948-6112>

³Dra. Liz Miranda Vargas

Área de Salud de Parrita, Puntarenas, Costa Rica

ID <https://orcid.org/0000-0003-1900-6691>

RECIBIDO

10/12/2019

CORREGIDO

2/1/2020

ACEPTADO

23/1/2020

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido es una patología heterogénea con manifestaciones trombóticas, obstétricas y no trombóticas, asociada con la presencia de diferentes anticuerpos antifosfolípido. Su forma catastrófica es infrecuente, está relacionada en la mayoría de los casos con un factor desencadenante y se manifiesta con la presencia de múltiples trombos que pueden estar alojados en cualquier parte del cuerpo y que histológicamente se presentan como una microangiopatía trombótica. Esta enfermedad debe ser reconocida oportunamente para la instauración inmediata de triple terapia, lo cual disminuye su mortalidad.

PALABRAS CLAVE: síndrome antifosfolípido; anticuerpos; antifosfolípidos; microangiopatías trombóticas.

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome is a heterogeneous pathology with thrombotic, obstetric and non-thrombotic manifestations, associated with the presence of different antiphospholipid antibodies. Its catastrophic form is rare, in most cases it is related to a triggering factor and it manifests itself with the presence of multiple thrombi that can be lodged in any part of the body and that histologically appear as a thrombotic microangiopathy. This

¹Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR).
cod. [MED15870](#).
andherval17@gmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR).
cod. [MED15894](#).
bequiscr@gmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). cod. MED15921.
lmiranda9424@gmail.com

disease must be recognized in a timely manner for the immediate establishment of triple therapy, which decreases its mortality.

KEYWORDS: antiphospholipid syndrome; antibodies; antiphospholipid; thrombotic microangiopathies.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) o de Hughes es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por eventos trombóticos vasculares recurrentes o complicaciones obstétricas. Además, con la presencia de anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anti- β 2-glicoproteína 1 y anticardiolipina) (1-4). Los anticuerpos anticardiolipina están dirigidos contra la cardiolipina, un fosfolípido que forma parte de las membranas celulares. Los anti- β 2-glicoproteína 1 se dirigen contra la β 2-glicoproteína 1 que es un factor de unión a la cardiolipina. El anticoagulante lúpico corresponde a una mezcla de autoanticuerpos que se detectan por medio de la prolongación de tests de coagulación dependientes de fosfolípidos (5-6). Este síndrome se considera la causa más común de trombofilia adquirida (7).

El diagnóstico del SAF se basa en la combinación de hallazgos clínicos y la detección de los anticuerpos anteriormente mencionados (5, 8). El SAF es una patología más frecuente en mujeres en edad reproductiva (4, 9). Su prevalencia estimada es de 40-50 por 100000 personas y su incidencia de 5 por 100000 personas por año. Es una patología frecuentemente asociada con otras enfermedades del tejido conectivo, principalmente con el lupus eritematoso sistémico (LES). Sin embargo, también se puede encontrar en ausencia de las

mismas. En menos de 1% de los pacientes se puede presentar un síndrome antifosfolípido catastrófico (SAC) o de Asherson, con trombosis simultáneas que afectan múltiples órganos (1, 2). El objetivo del siguiente artículo es realizar una revisión bibliográfica sobre el diagnóstico, manejo y pronóstico del SAC.

MÉTODO

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica, se utilizaron como fuente los artículos con la información más actualizada incluidos en las bases de datos de Pubmed, google scholar, las revistas de la European League Against Rheumatism (EULAR) y el American College of Rheumatology (ACR) entre el año 2015 y el mes de noviembre de 2019. De acuerdo con el contenido encontrado, se seleccionaron 21 artículos tanto de revisión como experimentales, para desarrollar el contenido de este artículo, todos ellos en el idioma inglés.

GENERALIDADES

El SAC se caracteriza por un rápido desarrollo de múltiples trombosis microvasculares extensas que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica y falla multiorgánica, por lo que se asocia a una

alta tasa de mortalidad (1, 2, 3). Aunque usualmente afecta pequeños vasos, los grandes vasos también pueden verse afectados. El 40% de los casos de SAC se dan en pacientes que además de SAF presentan otra enfermedad autoinmune (75% LES), mientras que el 60% tienen SAF de forma aislada (5, 10). La mayoría de pacientes con SAC son mujeres (69%), con una media de edad de 38 años. El SAC se presenta como manifestación inicial de un SAF en 50% de los casos (11-12).

Cualquier órgano se puede ver afectado, sin embargo los más frecuentemente afectados son riñones (73%), pulmones (60%), sistema nervioso central (56%), corazón (50%) y piel (47%). Otros órganos menos afectados son glándulas adrenales, testículos, ovarios, próstata, intestino, bazo, médula ósea, retina y páncreas (2, 4-5).

FACTORES PRECIPITANTES

El SAC se asocia con un factor precipitante en el 65% de los casos, entre los cuales se han identificado las infecciones, una cirugía reciente (17%), malignidades (16%), medicaciones (5%), exacerbación de LES (3%), discontinuación de la anticoagulación y cambios hormonales (embarazo y anticonceptivos orales) (2, 4, 7, 10). El factor precipitante más frecuente son las infecciones, que se encuentran en un 49% de los pacientes (5, 10). Además, se ha visto que los casos precipitados por malignidad son más comunes en pacientes mayores, mientras los jóvenes presentan más frecuentemente infecciones como desencadenante y suelen tener mayor compromiso de vasos periféricos (10).

Dentro de las infecciones desencadenantes, se ha visto que el 33% corresponden a infecciones respiratorias, el 19% del tracto urinario, el 13% de piel y el 8% del tracto gastrointestinal. Lo más frecuente es que se relacione con infecciones bacterianas, sin embargo, también se ha visto asociado a virus, hongos y protozoarios. Los organismos más frecuentemente aislados son *Escherichia coli* (13%), *Streptococcus pyogenes* (6%), *Staphylococcus aureus* (4%), *Pseudomonas aeruginosa* (4%) y *Candida sp.* (3%). Otras bacterias asociadas son: *Shigella*, *Salmonella*, *Legionella pneumoniae* y *Klebsiella*. Los virus relacionados con SAC son la familia de herpes virus, VIH, parvovirus B19, dengue y Chikungunya (6-7, 11, 13). Dentro de las malignidades, las más comúnmente asociadas son las hematológicas (linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda, linfoma angiocéntrico y leucemia mieloide crónica), seguido del carcinoma de pulmón y el adenocarcinoma de colon. En las mujeres que desarrollan un SAC durante el embarazo o puerperio, se ha visto que el 53% asocia un síndrome de HELLP, 27% infartos placentarios y 7% trombosis pélvica (6,7).

La mayoría de estos factores desencadenantes tienen en común que presentan una tendencia a la trombosis, una respuesta inflamatoria sistémica y un microambiente inflamatorio con altos niveles de citocinas que se cree que podrían estar relacionados con la fisiopatología de esta entidad (7). El SAC se puede prevenir principalmente con un adecuado manejo del periodo perioperatorio y con el tratamiento temprano de las infecciones (4).

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Los criterios clasificatorios para el SAC se establecieron en el 2002 y se detallan en la **TABLA 1** (8, 14). Estos criterios tienen una sensibilidad de 90.3%, una especificidad de 99.4% y un valor predictivo negativo de 91.1% (11). El diagnóstico de un SAC puede representar un reto principalmente cuando hay ausencia de anticuerpos, ya que puede confundirse con otras causas de microangiopatías trombóticas (14). Se define como diagnóstico definitivo si se cumplen los cuatro criterios y diagnóstico probable si no se cumplen los cuatro criterios por completo o si se cumple con al menos tres (2, 8). Hasta un 50% de los casos no presentan anticuerpos positivos (15).

TABLA 1. Criterios clasificatorios del SAC

1. Trombosis de 3 o más órganos, sistemas o tejidos.
2. Desarrollo simultáneo o dentro de la misma semana.
3. Confirmación histopatológica de oclusión de pequeños vasos.
4. Confirmación de la presencia de anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anti- β 2-glicoproteína 1 y/o anticardiolipina, usualmente en altos títulos)

Fuente: Riva N, Gatt A. Update on the Diagnosis and Anticoagulant Treatment of the Antiphospholipid Syndrome. EMJ Rheumatol. 2019;6(1):101-111.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del SAC son muy variadas e inespecíficas, ya que

puede afectar prácticamente cualquier parte del cuerpo. Clínicamente los pacientes pueden presentarse con dolor abdominal por trombosis de órganos intraabdominales, manifestaciones renales (hematuria, proteinuria, hipertensión, lesión renal aguda), manifestaciones pulmonares (síndrome de distrés agudo respiratorio, infiltrados, hemorragia, tromboembolismo y edema), manifestaciones cerebrales (infartos, encefalopatía, convulsiones, cefalea, coma y oclusiones venosas cerebrales), manifestaciones cardíacas (insuficiencia cardíaca, lesiones valvulares, infartos y miocardiopatía), manifestaciones en piel (livedo reticular, púrpura, isquemia digital y necrosis) y hemorragias adrenales (7, 11-12, 14-15). El evento clínico inicial puede ser una insuficiencia adrenal aguda (15). Algunas manifestaciones raras son: colecistitis acalculosa, ruptura esofágica, ulceración gástrica o colónica y pancreatitis trombótica (6-7, 12). Muchos de los pacientes ameritan ser ingresados a la unidad de cuidados intensivos, con falla multiorgánica (7).

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Dentro de los hallazgos de laboratorio que se pueden encontrar en los pacientes con SAC están: trombocitopenia en 67%, anemia hemolítica en 37%, esquistocitos en 22% y coagulación intravascular diseminada en 11% de los pacientes (5, 10). Presentan deshidrogenasa láctica elevada, coombs negativo y haptoglobinas disminuidas. Además, presentan reactantes de fase aguda elevados como velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva, fibrinógeno y ferritina (7).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El SAC es una causa de microangiopatía trombótica, por lo que el principal reto es diferenciarlo de otras causas de esta misma condición. Dentro de los principales diagnósticos diferenciales del SAC se encuentra: sepsis, malignidad, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome urémico hemolítico, trombocitopenia inducida por heparina, síndrome de HELLP, preeclampsia severa, eclampsia, hipertensión maligna, crisis renal de esclerodermia y fenómenos de embolización diseminada (mixoma, trombos atriales y placas ateroscleróticas) (7, 11, 15).

TRATAMIENTO

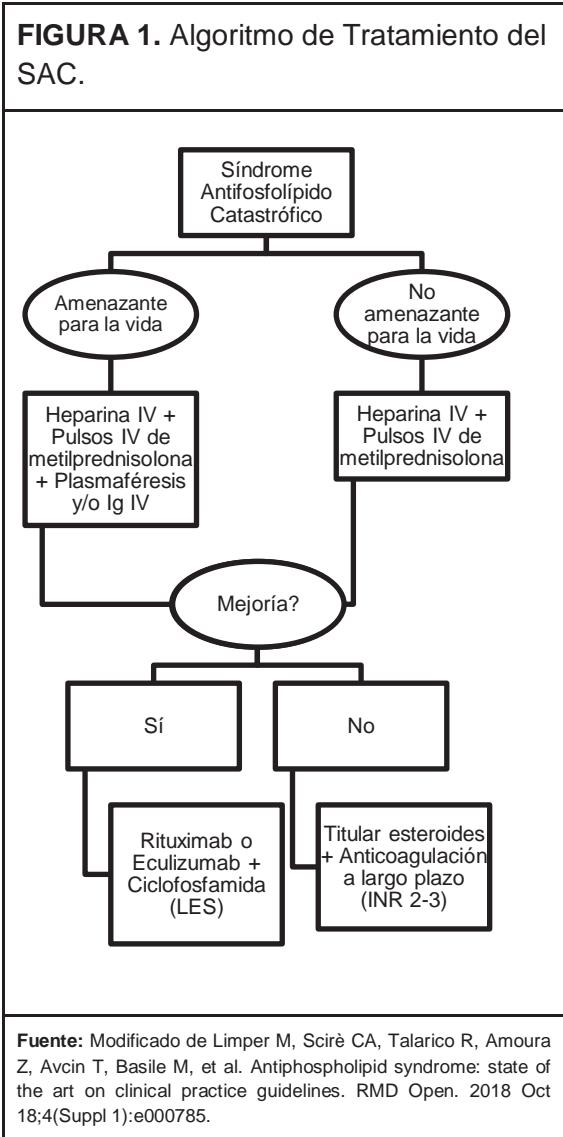
El tratamiento temprano de esta patología es de suma importancia. Se deben dar medidas de soporte general de acuerdo con las necesidades específicas del paciente, como soporte ventilatorio externo, inotrópicos, hemodiálisis, compresión neumática externa, control glicémico y de presión arterial y profilaxis para úlceras por estrés (6-7, 13).

Dentro del manejo es importante controlar los factores desencadenantes, esto por medio de terapia antibiótica, evitando la interrupción de la anticoagulación y por medio del desbridamiento o amputación de lesiones necróticas (12-13, 16). También es importante la prevención y el tratamiento de trombosis por medio de anticoagulación inicialmente con heparinas no fraccionadas intravenosas, posteriormente con heparinas de bajo peso molecular y finalmente con

anticoagulación oral. Lo primero, para poder revertir la anticoagulación en caso necesario en el periodo más crítico (2, 6-7). Debido a la baja frecuencia de esta patología y a su alta mortalidad, no existen estudios controlados que evalúen cuál es el tratamiento óptimo de la misma (1, 13). Una revisión retrospectiva del registro internacional de pacientes con SAC, encontró que la triple terapia con anticoagulación, altas dosis de esteroides (pulsos intravenosos de metilprednisolona 250-1000 mg por 3 días y posteriormente prednisona a 0.5 mg/kg/día con una reducción gradual), inmunoglobulinas (1-2 g/kg en un periodo de 3-5 días) y/o plasmaféresis (3-5 días) tuvo la mayor tasa de supervivencia. Por este motivo, es actualmente el manejo de primera línea indicado en estos pacientes (14, 16-19). La plasmaféresis permite remover los anticuerpos antifosfolípido patogénicos y el exceso de citocinas (7, 18-19). En casos refractarios se puede utilizar el rituximab (inhibidor de células B), ciclofosfamida (cuando está asociado a LES) y el eculizumab (anticuerpo monoclonal anti-C5) como segunda línea de tratamiento. Sin embargo, ésta última recomendación es basada en reportes de casos (2, 16, 20-21). Finalmente, en un reporte de caso de un paciente con SAC con una respuesta limitada, con el uso de defibrotide (agonista del receptor de adenosina) se alcanzó la remisión completa (8, 14). En la **FIGURA 1** se presenta un algoritmo de tratamiento.

PRONÓSTICO

Esta condición es fatal entre 30-40% de los casos si no se trata de manera oportuna (1-2, 5). Se ha visto como los casos asociados con LES, suelen



presentar mayor mortalidad por afectación severa a nivel cerebral y cardiaca (10). Las principales causas de muerte en los pacientes con SAC son: infecciones (20%) y/o compromiso cardíaco (17%) o cerebral (19%). La recurrencia de un SAC es inusual (4,7).

CONCLUSIONES

El SAC es una condición que siempre debe sospecharse como posibilidad diagnóstica en presencia de compromiso multisistémico y principalmente en caso de microangiopatía trombótica. Presenta una baja incidencia, por lo cual el estudio de nuevos criterios clasificatorios sensibles y específicos y de nuevas opciones de tratamiento, por medio de estudios epidemiológicos es limitado. La prevención y el tratamiento oportuno de los factores precipitantes pueden modificar el curso de esta enfermedad. Aunque el uso de triple terapia y las opciones para casos refractarios han disminuido la mortalidad del SAC, su porcentaje sigue siendo inaceptablemente alto. Por este motivo, es necesario desarrollar nuevas opciones de tratamiento que permitan mejorar la supervivencia de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Mezhov V, Segan JD, Tran H, Cicuttini FM. Antiphospholipid syndrome: a clinical review. *Medical Journal of Australia*. 2019 07 04;211(4):184-188. <https://doi.org/10.5694/mja2.50262>
2. Riva N, Gatt A. Update on the Diagnosis and Anticoagulant Treatment of the Antiphospholipid Syndrome. *EMJ Rheumatol*. 2019;6(1):101-11.
3. Vadgama TS, Smith A, Bertolaccini ML. Treatment in thrombotic antiphospholipid syndrome: a review. *Lupus*. 2019 Sep;28(10):1181-8. <https://doi.org/10.1177/0961203319864163>
4. Bijlsma F, Hachulla E. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. 3rd ed. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2018.

5. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jan 11; 4:17103. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.5>
6. Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Current Opinion in Rheumatology.* 2016 May;28(3):218-227. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000269>
7. Cervera R, Rodríguez-Pinto I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018 Aug; 92:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.aut.2018.05.007>
8. Unlu O, Erkan D. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Candidate Therapies for a Potentially Lethal Disease. *Annual Review of Medicine.* 2017 01 14;68(1):287-296. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042915-102529>
9. Limper M, Scirè CA, Talarico R, Amoura Z, Avcin T, Basile M, Burmester G, Carli L, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Doria A, Dörner T, Fonseca JE, Galetti I, Hachulla E, Launay D, Lourenco F, Macieira C, Meroni P, Montecucco CM, Moraes-Fontes MF, Mouthon L, Nalli C, Ramoni V, Tektonidou M, van Laar JM, Bombardieri S, Schneider M, Smith V, Vieira A, Cutolo M, Mosca M, Tincani A. Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018 Oct;4(Suppl 1):e000785. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000785>
10. Rodríguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1120-4. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.010>
11. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2017 Apr;10(4):365-74. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1300522>
12. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: the current management approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016 Apr;30(2):239-49. <https://doi.org/10.1016/j.bepr.2016.07.004>
13. Rodriguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2016 04;30(2):239-249. <https://doi.org/10.1016/j.bepr.2016.07.004>
14. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018 May 24;378(21):2010-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705454>
15. Firestein GS, Budd R, Gabriel SE McInnes IB, O'Dell JR. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. PA: Elsevier Health Sciences; 2017.
16. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dörner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K, Khamashta MA, King J, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Pengo V, Raio L, Ruiz-Irastorza G, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Svenungsson E, Wahl D, Tincani A, Ward MM. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019 05 15;78(10):1296-1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
17. Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Ak EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018 Jun 7;16(8),1656-64. <https://doi.org/10.1111/jth.14192>
18. Özgür G, Beyan C. Therapeutic apheresis in the treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfusion and Apheresis Science.* 2018 02;57(1):13-15. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.02.008>
19. Rodríguez-Pintó I, Lozano M, Espinosa G, Cervera R. Plasma exchange in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Presse Med.* 2019 Nov 4. pii: S0755-4982(19)30462-2.

20. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, Molinaro F, Bernal M, Migliore A, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med.* 2019 Aug;19(3):281-8. <https://doi.org/10.1007/s10238-019-00565-8>
21. Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2015 Feb; 7(1):26-30. <https://doi.org/10.1177/1759720X14554793>