

Síndrome antifosfolipídico: nuevas perspectivas clínicas y terapéuticas

R. Cervera^a y R.A. Asherson^b

^aServicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bRheumatic Diseases Unit. University of Cape Town Faculty of Health Sciences. Ciudad del Cabo. Sudáfrica.

El síndrome antifosfolipídico (SAF), caracterizado por el desarrollo de fenómenos tromboticos (tanto arteriales como venosos o de la microcirculación), complicaciones obstétricas (fundamentalmente, abortos y muertes fetales de repetición), así como trombocitopenia, junto a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), fue descrito originariamente por Graham R.V. Hughes en 1983¹. Por lo tanto, se acaba de celebrar su vigésimo segundo aniversario y éste sería un buen momento para recapitular lo que se conoce sobre él y para analizar sus perspectivas clínicas y terapéuticas.

Una primera característica que debe destacarse es que, aunque su descripción inicial se produjo en los campos de la reumatología y de la medicina interna (fundamentalmente debido a su frecuente asociación con el lupus eritematoso sistémico [LES]), su amplio abanico de manifestaciones clínicas y serológicas le ha llevado a introducirse en la práctica totalidad de especialidades médicas, quirúrgicas y de laboratorio. Por ejemplo, los abortos y muertes fetales de repetición han provocado que los obstetras, los ginecólogos y los pediatras perinatólogos sean algunos de los principales especialistas en este síndrome. Asimismo, el SAF es una de las principales causas de accidentes vasculares cerebrales en los individuos menores de 50 años; ello, así como la presencia ocasional en el SAF de otras manifestaciones neurológicas (demencia vascular, epilepsia, corea, mielopatía transversa, migraña, etc.), hace de los neurólogos otros especialistas ampliamente interesados. La afectación pulmonar, principalmente en forma de embolia pulmonar, pero también como hipertensión pulmonar, hemorragia alveolar o distrés respiratorio agudo, han motivado el interés de muchos neumólogos. La cardiopatía isquémica y, sobre todo, las lesiones valvulares cardíacas han seducido a muchos cardiólogos para su estudio. Los hematólogos descubrieron ya en los años cincuenta del pasado siglo el fenómeno paradójico del alargamiento del tiempo de coagulación en pacien-

tes lúpicos que no presentaban hemorragias y que entonces denominaron anticoagulante lúpico (AL). Ahora se sabe que este fenómeno se debe a la presencia de AAF y es, junto con los anticuerpos anticardiolipina (AAC), uno de los marcadores diagnósticos del SAF. También los hematólogos diagnostican actualmente de SAF a algunos pacientes catalogados previamente como afectados de púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria y, aun, anemia hemolítica microangiopática (púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico).

Los especialistas en medicina intensiva y en emergencias médicas pueden encontrarse en sus unidades de cuidados intensivos o en las salas de reanimación de los servicios de urgencias con pacientes que presentan un cuadro trombotico multisistémico, caracterizado frecuentemente por afectación neurológica grave (coma, estado epiléptico), distrés respiratorio agudo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y mortalidad superior al 50%, que ha recibido el nombre de SAF catastrófico. Tampoco es infrecuente el diagnóstico de SAF tras el hallazgo de microangiopatía trombótica renal por parte de los nefrólogos, de trombosis retiniana por los oftalmólogos, de insuficiencia suprarrenal secundaria a trombosis venosa de las suprarrenales por los endocrinólogos, de hiperplasia nodular regenerativa hepática por los hepatólogos, de hipoacusia por afectación de la microcirculación ótica diagnosticada por los otorrinolaringólogos e, incluso, de isquemia intestinal por trombosis mesentérica en el curso de una laparotomía urgente realizada por los cirujanos, por citar sólo algunos ejemplos representativos².

Como dato indicativo de este amplio interés por el SAF desde múltiples campos de la medicina, cabe remarcar la realización bianual de conferencias internacionales de AAF que han acogido en sus últimas ediciones alrededor de 500 delegados pertenecientes a más de 20 especialidades. Entre los hitos más importantes obtenidos recientemente en estos congresos, cabría destacar las reuniones de consenso que permitieron establecer en 1998, en la VIII Conferencia Internacional realizada en Sapporo (Japón), los criterios clasificatorios preliminares del SAF. Para la clasificación como SAF definido se estableció la presencia de algún episodio de trombosis o de determinadas morbilidades obstétricas (abortos,

Correspondencia: Dr. R. Cervera.

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic.

Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

Correo electrónico: rcervera@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 1-6-2004 y aceptado el 20-6-2005.

mueres fatales, partos prematuros), junto a la detección de AL o de AAC³. Por otra parte, en la X Conferencia Internacional realizada en Taormina (Sicilia, Italia) en 2002, se establecieron los criterios preliminares para la clasificación del SAF catastrófico, los cuales requieren la evidencia de afectación clínica de al menos 3 órganos diferentes en un período de días o pocas semanas, junto a la observación anatomopatológica de múltiples oclusiones en vasos de pequeño calibre⁴. Finalmente, en la XI Conferencia Internacional realizada en Sydney (Australia) en 2004, se actualizaron los criterios clasificatorios del SAF con la inclusión de los anticuerpos anti- β_2 glucoproteína I (cofactor de los AAC) como criterio de laboratorio y la consideración de otras manifestaciones, como trombocitopenia, anemia hemolítica, valvulopatía cardíaca o *livedo reticularis*, como manifestaciones clínicas de probable SAF⁵. Es preciso remarcar que todos estos criterios son útiles básicamente para la clasificación de los enfermos con la finalidad de incluirlos en registros o en estudios científicos, pero no deben sustituir al proceso diagnóstico ante la sospecha de un SAF, clásico o catastrófico, ni mucho menos retrasar el inicio del tratamiento adecuado, aun cuando no se cumplan estos criterios clasificatorios preliminares.

Tras la introducción de estos criterios, algunos estudios epidemiológicos han estimado que la incidencia del SAF sería de aproximadamente 5 casos nuevos por 100.000 habitantes y año y su prevalencia de unos 40 casos por 100.000 habitantes. Este síndrome, al igual que otras enfermedades autoinmunitarias, es más frecuente en mujeres, con una relación 5:1. Aproximadamente, el 30% de los pacientes con LES presenta AAF y éstos se asocian a trombosis, pérdidas fetales espontáneas y trombocitopenia en un porcentaje entre el 30 y el 40%⁶. Por otra parte, en pacientes jóvenes con infarto de miocardio se puede observar la presencia de AAF en el 21% y, aproximadamente, un tercio de los accidentes vasculares cerebrales en personas menores de 50 años se ha asociado a los AAF². Asimismo, el 10% de los abortos de repetición es atribuible a estos anticuerpos⁷. No obstante, muchos casos de SAF permanecen todavía sin diagnosticar y ésta podría ser la situación, por ejemplo, de algunos pacientes que fallecen por el denominado "síndrome de la clase turista" (tromboembolias pulmonares tras largos viajes en avión).

Las trombosis constituyen la principal complicación del SAF y éstas pueden afectar a vasos de cualquier tamaño, tanto en el territorio arterial como venoso. La reciente publicación de las características de una serie de 1.000 pacientes europeos con SAF (estudio Euro-Phospholipid) ha permitido conocer con más precisión la prevalencia de cada una de las diversas manifestaciones clínicas⁸. En cuanto a las trombosis venosas, las más frecuentes son las que afectan al sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, que pueden acompañarse de tromboembolias pulmonares. Las trombosis

arteriales más frecuentes son las oclusiones de las arterias intracraneales, que se manifiestan como accidentes isquémicos transitorios o accidentes vasculares cerebrales establecidos. Ocasionalmente, estas trombosis cerebrales se asocian a *livedo reticularis* e hipertensión arterial (síndrome de Sneddon) y su recurrencia puede conducir a una demencia vascular.

Prácticamente todos los órganos del cuerpo pueden verse afectados por el SAF. Las manifestaciones cardíacas del SAF son variables e incluyen alteración miocárdica secundaria a la oclusión trombótica de las arterias intramiocárdicas, formación de trombos intracardíacos, enfermedad coronaria y valvulopatía. De todas ellas, la más habitual es la alteración valvular, con una prevalencia superior al 30%. Las válvulas más frecuentemente afectadas son la mitral y la aórtica. La lesión oscila entre el engrosamiento de las valvas y la formación de verrugas (endocarditis trombótica no bacteriana o de Libman-Sacks), suele provocar insuficiencia valvular y puede asociarse a isquemia cerebral secundaria a fenómenos cardioembólicos. Las manifestaciones renales incluyen la presencia de lesiones de la arteria renal o alguna de sus ramas, infartos renales, trombosis de las venas renales o microangiopatía trombótica renal. Las manifestaciones digestivas son infrecuentes, pero se han descrito episodios de necrosis esofágica, isquemia intestinal, trombosis del eje esplenoportal y trombosis de las venas suprahepáticas (actualmente, el SAF se considera como una de las causas más frecuentes del síndrome de Budd-Chiari). Las manifestaciones cutáneas son muy variadas y entre ellas destacan *livedo reticularis*, úlceras y nódulos cutáneos, necrosis y gangrena cutánea, hemorragias subungueales en astilla, equimosis y púrpura. La afectación ocular incluye la retinopatía vasooclusiva, la trombosis de la vena o de la arteria central de la retina y la neuropatía óptica. También se han descrito lesiones hepáticas (infartos, hiperplasia nodular regenerativa), esplénicas, pancreáticas, suprarrenales (en la actualidad, el SAF es una de las causas más frecuentes de enfermedad de Addison), óseas (necrosis avascular), testiculares, ováricas, etc.

Las complicaciones obstétricas son muy frecuentes en las mujeres con SAF. En la mayoría de las series se ha constatado un porcentaje de embarazos a término inferior al 20% antes del diagnóstico del SAF y, en consecuencia, sin ningún tipo de tratamiento profiláctico. Estas pérdidas pueden ocurrir en cualquier momento a lo largo del embarazo pero, aunque son más frecuentes en el primer trimestre, la muerte fetal es más específica de este síndrome. Otras complicaciones obstétricas asociadas son retraso en el crecimiento intrauterino, pre-eclampsia, prematuridad y sufrimiento fetal.

Las alteraciones hematológicas fundamentales asociadas a los AAF son la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmunitaria. La prevalencia de la trombocitopenia en el SAF es superior al 20%, suele ser ligera o moderada y no requiere habitualmente tratamiento. En

ocasiones, puede ser la manifestación inicial del síndrome. Ciertos pacientes con AAF pueden también desarrollar anemia hemolítica microangiopática con detección de esquistocitos en sangre periférica o coagulación intravascular diseminada.

Un subgrupo clínico de SAF que ha suscitado un notable interés en los últimos años es el denominado SAF catastrófico⁹. Aunque los pacientes afectados por esta variante representan menos del 1% de todos los pacientes con SAF⁸, éstos generalmente se encuentran en una situación médica urgente que requiere un seguimiento clínico exhaustivo. Los factores desencadenantes de estos episodios catastróficos suelen ser infecciones, intervenciones quirúrgicas (incluso de tipo menor como una extracción dentaria), interrupción de terapias anticoagulantes o la existencia de neoplasias subyacentes. El SAF catastrófico puede ser similar a una púrpura trombótica trombocitopénica o a una coagulación intravascular diseminada, por lo que es esencial establecer un correcto diagnóstico diferencial. Además, cierto componente vasculítico puede coexistir con trombosis en una minoría de estos pacientes. La reciente creación de un registro internacional (CAPS Registry), que se puede consultar en Internet (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>), ha permitido conocer que la afectación renal está presente en el 78% de los pacientes con SAF catastrófico y a ella le siguen en frecuencia la afectación pulmonar (66%), neurológica (56%), cutánea (50%), cardíaca (50%), digestiva (38%), hepática (34%), suprarrenal (13%) y urogenital (6%)^{10,11}. El índice de mortalidad del SAF catastrófico es del 50% y la mayoría de los pacientes fallece como consecuencia de una combinación de insuficiencia cardíaca y respiratoria.

El tratamiento óptimo de los pacientes con SAF es controvertido. Sin embargo, en la X Conferencia Internacional de AAF se efectuó un avance muy importante mediante la elaboración de consensos terapéuticos¹²⁻¹⁷. Aunque parece clara la asociación entre la presencia de AAF y el desarrollo de trombosis, la actitud terapéutica no debe ir dirigida a la eliminación o reducción de las concentraciones de estos anticuerpos con terapias inmunodepresoras, ya que no existe una clara correlación entre estas concentraciones y los accidentes trombóticos. En cambio, el tratamiento de estos pacientes debe basarse en el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes. Algunas recomendaciones procedentes de estos consensos son las siguientes:

1. Eliminación de factores de riesgo. En pacientes con AAF 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 las trombosis venosas mediante la administración de heparina subcutánea.

2. Profilaxis en individuos asintomáticos. Aunque es un tema controvertido, en los pacientes con AL persistentemente positivo o títulos altos de AAC de isotipo IgG pero sin antecedentes de trombosis, parece prudente aconsejar un tratamiento profiláctico con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) (75-100 mg/día)¹².

3. Tratamiento de las trombosis. El tratamiento es el mismo que en la población general con fenómenos trombóticos. Sin embargo, debido a la alta frecuencia de recurrencia de las trombosis en el SAF, la anticoagulación debe mantenerse durante largos períodos e incluso de por vida¹³⁻¹⁶. Si bien la intensidad de la anticoagulación es motivo de polémica¹⁸, se recomienda mantener la relación normalizada internacional (INR) entre 2 y 3,5 dado el mayor riesgo de hemorragia con INR superiores¹⁹. El AAS administrado a dosis bajas no previene de la recurrencia de trombosis¹⁴⁻¹⁷.

4. Profilaxis de los abortos y las pérdidas fetales. El embarazo en una mujer con AAF debe considerarse de alto riesgo y someterse a una estrecha vigilancia. Hay que efectuar un seguimiento del crecimiento fetal y del flujo de la arteria umbilical para detectar precozmente las anomalías en la circulación uteroplacentaria. El AAS a dosis bajas, iniciado antes de la concepción y mantenido a lo largo de todo el embarazo, se ha mostrado como un tratamiento profiláctico eficaz y seguro²⁰. También puede efectuarse la asociación de AAS y heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea, especialmente en los casos en que la administración aislada de AAS no haya sido efectiva. La prednisona ha demostrado ser mucho menos eficaz y su administración a dosis altas se asocia a una elevada morbilidad materna. Su administración debe responder a razones no obstétricas, como una intensa trombocitopenia. En los casos en que sea necesaria su administración es preferible utilizar dosis bajas (< 30 mg/día) para evitar complicaciones. Si la mujer tiene antecedentes de trombosis y estaba anticoagulada con dicumarínicos, éstos deben ser suspendidos por su potencial teratogenicidad y sustituidos por heparina de bajo peso molecular administrada por vía subcutánea a dosis terapéuticas. Cuando han fracasado las pautas anteriores, se puede intentar de forma individualizada la administración de gammaglobulinas por vía intravenosa (0,4 g/kg/día durante 5 días o 1 g/kg en dosis única que se repiten mensualmente)¹⁷.

5. Tratamiento de la trombocitopenia. La trombocitopenia asociada a la presencia de AAF suele ser moderada (normalmente, la cifra de plaquetas es superior a 50.000/ml) y no requiere tratamiento. Si es intensa, el tratamiento con prednisona suele ser efectivo. Otras alternativas, en casos refractarios, son las inmunoglobulinas, el rituximab, el danazol, la dapsona o, incluso, la esplenectomía. La cloroquina y las dosis bajas de AAS

han conseguido, en ocasiones, incrementar la cifra de plaquetas.

6. Tratamiento del SAF catastrófico. Se deben tener en cuenta 3 objetivos: tratar cualquier factor desencadenante (el uso temprano de los antibióticos cuando se sospeche alguna infección, amputación de cualquier órgano necrosado, extremo cuidado en los pacientes con SAF que deben exponerse a una intervención quirúrgica o a un procedimiento invasivo), prevenir y tratar los continuos procesos tromboticos y suprimir el exceso de la "cascada" de citocinas que se produce tras las trombosis. Los estudios de las grandes series de pacientes con esta enfermedad, indican que la combinación de anticoagulación y glucocorticoides junto a recambio plasmático o gammaglobulinas por vía intradovenosa proporcionan la más alta tasa de supervivencia (70%)^{10,11}. Asimismo, es necesario instaurar medidas de terapia intensiva (fármacos vasoactivos, ventilación asistida, diálisis) en los casos que comprometan la vida del paciente.

Finalmente, en lo que respecta a la etiopatogenia del SAF, al igual que sucede en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, todavía se desconoce la causa básica que inicia el proceso autoinmunitario. Sin embargo, una hipótesis que está cobrando fuerza en los últimos años es la que implica el mimetismo molecular entre péptidos de agentes infecciosos y la β_2 gluco-proteína I. Las investigaciones sobre esta hipótesis han sido merecedoras de la última edición del premio de la European League Against Rheumatism (EULAR) a grupos de científicos de Tel-Hashomer (Yehuda Shoenfeld y Miri Blank), Milán (Pier Luigi Meroni y Elena Raschi) y Barcelona (Ricard Cervera y Josep Font)²¹. En conclusión, en los últimos años se ha asistido a diversos avances en nuestros conocimientos de los aspectos clínicos y terapéuticos del SAF. Sin embargo, todavía es preciso profundizar mucho más en los mecanismos etiopatogénicos de este síndrome, sin cuyo conocimiento no se podrá llegar a obtener unos marcadores diagnósticos más adecuados y un tratamiento etiológico resolutivo.

Bibliografía

- Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J*. 1983;287:1088-9.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, editors. *The antiphospholipid syndrome II-Autoimmune Thrombosis*. Amsterdam: Elsevier; 2002.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International Consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:1309-11.
- Asherson RA, Cervera R, De Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12:530-4.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. Summary of the international consensus statement on an update of the preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome (APS). *J J Thromb Haemostas*. En prensa 2005.
- 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.
- Balasz J, Font J, López-Soto A, et al. Antiphospholipid antibodies in unselected patients with repeated abortion. *Hum Reprod*. 1990;5:43-6.
- 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.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome [editorial]. *J Rheumatol*. 1992;19:508-12.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:195-207.
- 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.
- Alarcón-Segovia D, Boffa MC, Branch W, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus*. 2003;12:499-503.
- Meroni PL, Moia M, Derksen RHWM, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus*. 2003;12:504-7.
- Brey RL, Chapman J, Levine SR, et al. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. *Lupus*. 2003;12:508-13.
- Chapman J, Rand JH, Brey RL, et al. Non-stroke neurological syndromes associated with antiphospholipid antibodies: evaluation of clinical and experimental studies. *Lupus*. 2003;12:514-7.
- Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus*. 2003;12:518-23.
- Tincani A, Branch W, Levy RA, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12:524-9.
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:993-7.
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin in the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:1133-8.
- Carmona F, Font J, Azulay M, et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: A multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2001;46:274-9.
- Blank M, Asherson RA, Cervera R, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome infectious origin. *J Clin Immunol*. 2004;24:12-23.