

Síndrome antifosfolípido

Inmaculada Calvo Penadés

Concepto

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la aparición de trombosis de repetición (tanto venosas como arteriales o de pequeño vaso), morbilidad en los embarazos (abortos o pérdidas fetales recurrentes) y alteraciones hematológicas (trombopenia o anemia hemolítica), asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF). Los AAF mejor conocidos son los anticuerpos anticardiolipina (AAC) y el anticoagulante lúpico (AL). Este síndrome puede ser primario o asociado a otra patología autoinmune subyacente, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES), en el cual aparece hasta en un 20-30% de estos pacientes.

Se considera actualmente como una de las principales y más frecuentes diátesis protrombóticas, por lo que tras su diagnóstico deberá efectuarse de forma indefinida una profilaxis secundaria de nuevas trombosis mediante anticoagulación, pues el riesgo de retrombosis es extraordinariamente elevado tras un periodo trombótico o después de suspender anticoagulación^{1,2}.

Epidemiología

Prevalencia

No se conoce exactamente la prevalencia del SAF. Los estudios epidemiológicos que están realizándose pretenden determinar la importancia de los AAF en los accidentes cerebro-

vasculares, infartos de miocardio, abortos recurrentes, etc.

La primera descripción en pacientes pediátricos de la asociación entre AAF y trombosis vascular fue realizada en 1979 y 1981^{3,4}. En estos últimos años se han aportado un número creciente de casos de SAF, informando sobre la prevalencia y el significado clínico de los AAF en la edad pediátrica. Dos recientes estudios demuestran una alta prevalencia de SAF en niños con trombosis^{5,6}.

Predisposición genética

Los factores genéticos pueden jugar un papel en la presentación de este síndrome ya que existen familias en las que varios miembros presentan AAF positivos y los estudios de HLA sugieren asociaciones con HLA-DR7 en Canadá, Alemania, Italia y Méjico, y con HLA-DQw7 en América y España⁷.

Clínica

El SAF es una situación de hipercoagulabilidad en la que los pacientes pueden presentar trombosis venosas y arteriales. En un estudio reciente realizado por Ravelli y col. se identifican 50 casos de pacientes menores de 16 años, proporcionando información aprovechable tanto de datos clínicos como de laboratorio⁸. Las manifestaciones clínicas asociadas a la presencia de AAF se resumen en la tabla I.

TABLA I. Manifestaciones clínicas trombóticas del SAF

Vaso afectado	Manifestaciones clínicas
Venas	
Extremidades	Trombosis venosa profunda o superficial
Venas grandes	Trombosis de vena cava superior o inferior
Pulmones	Tromboembolismo pulmonar Hipertensión pulmonar
Piel	<i>Livedo reticularis</i>
Cerebro	Trombosis del seno venoso cerebral
Glándulas suprarrenales	Enfermedad de Addison
Hígado:	
Grandes vasos	Síndrome de Budd-Chiari
Pequeños vasos	Hepatomegalia, elevación enzimática
Ojos	Trombosis de las venas retinianas
Arterias	
Extremidades	Isquemia, gangrena
Cerebro	Accidentes de isquemia cerebral transitoria
Corazón	Infarto de miocardio
Riñón:	
Grandes vasos	Trombosis de la arteria renal
Pequeños vasos	Microangiopatía trombótica renal
Hígado	Infarto hepático
Intestino	Trombosis de la arteria mesentérica
Médula espinal	Mielitis transversa
Piel	Gangrena digital
Ojos	Trombosis de arterias retinianas

Trombosis

Trombosis venosa

Puede afectar cualquier porción del círculo arterial o venoso y vasos de distinto calibre y dimensiones. Las trombosis más frecuentes son de las extremidades inferiores tanto en venas superficiales como profundas, al igual que en el adulto. Son recurrentes generalmente y pueden acompañarse de embolismo pulmonar.

El SAF es la segunda causa más frecuentes de síndrome de Budd-Chiari. Es causado por trombos que ocluyen la cava inferior y se extienden a las venas hepáticas^{9,10}.

Los AAF se han implicado también en la producción de trombosis de venas adrenales que pueden conducir a una enfermedad de Addison. En pacientes con AAF circulantes, la presentación de dolor abdominal asociado a signos clínicos y de laboratorio que sugieran una insuficiencia adrenal debe hacernos sospechar la presencia de una hemorragia o infarto adrenal^{11,12}.

Trombosis arterial

La isquemia cerebral es el síntoma neurológico más frecuente asociado a la presencia de AAF. Las trombosis arteriales más frecuentes en el niño afectan las arterias cerebrales, se

manifiestan como accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios. Distintos grupos demuestran una alta prevalencia de AAF, un 57-76% de los casos en niños con isquemia cerebral idiopática¹³. La presencia de AAF circulantes en pacientes jóvenes con un accidente cerebrovascular representa un factor de riesgo para el desarrollo de episodios recidivantes¹⁴.

Cardiovascular

Las lesiones cardíacas más frecuentemente asociadas a los AAF son la trombosis de las arterias coronarias, que se manifiestan principalmente como infarto de miocardio¹⁵.

La asociación entre la presencia de AAF y la afectación valvular cardíaca se haya bien establecida. La afectación de la válvula mitral es la más frecuente, seguida de la aórtica. En la mayoría de los pacientes suele ser asintomática, aunque en algunos puede producir síntomas de insuficiencia valvular.

Renales

Las complicaciones renales también pueden asociarse a la presencia de AAF, causadas por la trombosis arterial que incluye la trombosis de la arteria renal, el infarto renal y la microangiopatía trombótica, sin nefropatía lúpica¹⁶. La asociación entre la presencia de AL y la trombosis glomerular ha sido descrita en pacientes con LES, y no como consecuencia de la vasculitis sino de la presencia del AL circulante.

Neurológicas

Además de las situaciones clínicas secundarias a los accidentes cerebrovasculares, los AAF se han asociado con otras enfermedades

neurológicas como corea, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré y recientemente con la epilepsia. Aunque la migraña parece ser más frecuente en pacientes con síndrome antifosfolípido, un estudio prospectivo no ha demostrado su asociación¹⁷.

Cutáneas

Las manifestaciones cutáneas asociadas con más frecuencia a la presencia de AAF es la *livedo reticularis*. Afecta principalmente los codos, carpos y miembros inferiores. La oclusión de arterias o arteriolas distales de los dedos puede producir síntomas de isquemia, gangrena y necrosis digital. Las úlceras en miembros inferiores también han sido descritas en el contexto de este síndrome. En ocasiones pueden aparecer lesiones purpúricas recurrentes o bien lesiones nodulares, dolorosas o necrosis superficial de la piel¹⁸.

Oculares

La isquemia e infarto de la retina pueden aparecer secundariamente a la oclusión de pequeños vasos. Algunos casos de neuritis óptica pueden ser de origen vascular en relación con la presencia de AAF¹⁹.

Necrosis ósea vascular

Es una complicación poco frecuente, aunque la asociación entre los AAF en pacientes pediátricos con necrosis avascular de la epífisis femoral o enfermedad de Perthes ha sido descrita, posiblemente por pequeñas trombosis arteriales²⁰.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Recientemente ha sido descrito en algunos pacientes con AAF un fallo multiorgánico

secundario a una trombosis multisistémica que afecta grandes y pequeños vasos. El diagnóstico diferencial de estos pacientes incluye LES grave, púrpura trombocitopénica grave y coagulación intravascular diseminada. En algunos casos, una infección viral o una reacción alérgica parecen actuar como factores desencadenantes, pero en otros no existe ningún antecedente conocido. La evolución de este síndrome suele ser fatal²¹.

Complicaciones obstétricas

Las complicaciones obstétricas son frecuentes en el SAF. Los AAF son actualmente una de las principales causas conocidas de abortos de repetición, con una prevalencia aproximada de un 10% entre mujeres no seleccionadas con antecedentes de abortos previos. Los abortos pueden ocurrir en cualquier momento de la gestación, pero el 50% de ellos suelen producirse en el segundo y tercer trimestre. Otras complicaciones obstétricas asociadas son el retraso en el crecimiento intrauterino, preeclampsia, prematuridad, sufrimiento fetal y muerte fetal.

Trombosis neonatal

El efecto del paso transplacentario de los AAF de la madre al feto podría, como ocurre en otras patologías autoinmunes, testimoniar la patogenicidad de estos anticuerpos, como en la púrpura trombocitopénica autoinmune. La trombosis neonatal es un hecho raro, y con excepción de la trombosis renal, casi siempre está asociada al empleo de cateterismo. Es por lo tanto interesante la descripción de algunos casos de trombosis neonatal en aorta, renal y cava en pacientes hijos de madres AAF positivas²².

Trombocitopenia

La trombocitopenia es relativamente frecuente en pacientes con AAF, aunque no suele ser tan grave como para causar hemorragia. Suele ser moderada $>50.000^{24}$. En algunos pacientes la trombocitopenia es la única manifestación del SAF, por lo que pueden ser diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) mientras no desarrollen trombosis o pérdidas fetales^{23,24}.

Diagnóstico

Criterios diagnósticos

Desde el punto de vista diagnóstico, tal como sucede en otras enfermedades autoinmunes, debe basarse en el cumplimiento de criterios clínicos y biológicos. Se han propuesto dos grupos de criterios diagnósticos, por distintos autores, que aunque no estén universalmente aceptados permiten la correcta clasificación de los pacientes con SAF. Harris y cols. (1990)²⁵ agrupan una serie de manifestaciones que con más frecuencia se asocian a la presencia de AAF junto a parámetros de laboratorio (tabla II). Alarcón-Segovia (1992)²⁶, sugieren otros criterios que incluyen un mayor número de manifestaciones clínicas, aunque tiene el inconveniente de no incluir la presencia de AL entre los datos de laboratorio (tabla III).

Clasificación

El SAF puede ser primario cuando no se asocia a ninguna enfermedad subyacente, o secundario cuando aparece asociado a otras enfermedades fundamentalmente inmunológicas y preferentemente el LES (tabla IV).

TABLA II. Criterios diagnósticos clásicos del SAF, según Harris (1990)

Manifestaciones clínicas

Trombosis arterial y/o venosa
 Abortos y/o muertes fetales de repetición
 Trombocitopenia

Parámetros de laboratorio

AAC-IgG (título medio/alto)
 AAC-IgM (título medio/alto)

Condiciones

Un criterio clínico más otro analítico en más de una ocasión, separado por un intervalo superior a 8 semanas

TABLA III. Criterios diagnósticos clásicos del SAF, según Alarcón-Segovia (1992)

Manifestaciones clínicas

Pérdida fetal recurrente
 Trombosis venosas
 Trombosis arteriales
 Úlceras en piernas
Livedo reticularis
 Anemia hemolítica
 Trombocitopenia

Títulos de AAC

Altos (>5 desviaciones estándar)
 Bajos (2-5 desviaciones estándar)

Condiciones

- a) *SAF definido*: dos o más manifestaciones clínicas y AAC con títulos altos
- b) *SAF probable*: una manifestación clínica y AAC con títulos altos con dos o más manifestaciones y AAC con títulos bajos
- c) *SAF dudoso*: ninguna manifestación clínica pero AAC con títulos altos, una manifestación y AAC con títulos bajos o dos o más manifestaciones pero sin AAC

Historia clínica

La anamnesis debe ir dirigida con especial atención a posibles antecedentes trombóticos, obstétricos y otras manifestaciones de SAF (tabla I) o de enfermedad autoinmune sistémica (tabla IV), así como una exploración física completa.

Exploraciones complementarias

Obligatorias

Estudio analítico básico. VSG, hemograma completo, coagulación básica que incluya tiempo de protrombina y de cefalina, glucemia, función renal con estudio de sedimento de orina y proteinuria en orina de 24 horas, ionograma básico, perfil hepático y lipídico

Estudio inmunológico básico. Anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM y fracciones de C3, C4 y CH50 del comple-

mento. Los anticuerpos anti-DNA y anti-ENA (Sm, RNP, Ro,La) se determinarán sólo si hay sospecha de LES.

Determinación de los AAF:

1. AAC (*isotipos IgG e IgM*) por técnica de ELISA:
 - Débil (+) > 16 GPL (IgG) o > 18 MPL (IgM)
 - Moderado (++) > 30 GPL (IgG) o MPL (IgM)
 - Muy intenso (+++) > 45 GPL (IgG) o MPL (IgM)
2. AL por técnicas coagulométricas. AL se realiza siguiendo las recomendaciones del Subcomité de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. A partir de plasma muy pobre en plaquetas, se realizan pruebas coagulométricas (prolongación del tiempo parcial de tromboplastina (TTPa), el test de inhibición de la trom-

TABLA IV. Criterios de sospecha del SAF asociado a LES

- Eritema malar "en vespertino"
- Lesiones cutáneas discoideas
- Úlceras orales o faríngeas
- Artritis franca
- Pleuritis en ausencia de embolismo pulmonar
- Pericarditis en ausencia de infarto de miocardio
- Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día (GN por ICC comprobado por biopsia)
- Linfopenia inferior a 1.000/mm³
- Anticuerpos anti-DNAn
- Anticuerpos anti-ENA
- AAN superiores a 1/400
- Fármacos inductores de AAF

boplastina tisular diluida (TTI) o el test de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT). Si alguna de estas pruebas es anormal, se procede a identificar el inhibidor; repitiéndose la misma prueba que estaba alargada, se mezcla el plasma del paciente con el plasma de un sujeto normal. Si el paciente tuviese un déficit de coagulación, la prueba debería normalizarse. Por el contrario, si contiene AL o algún inhibidor de la coagulación, la prueba seguirá prolongada²⁷.

Consideraciones especiales:

- a. Deben determinarse los dos tipos de anticuerpos (AL y AAC), ya que existen AAC sin actividad AL y AAF con actividad AL que no reconocen la cardiolipina como sustrato antigénico.
 - b. La determinación del AL debe efectuarse preferentemente antes de iniciar tratamiento anticoagulante, ya que interfiere con las pruebas coagulométricas para su detección. Los AAC pueden solicitarse en cualquier momento, al tratarse de una determinación serológica.
3. *Anticuerpos antibeta-2-glicoproteína 1 (cofactor de los AAC) por técnica de ELISA:* su determinación se solicitará en dos circunstancias:
- a. En pacientes con AAF positivos sin historia de trombosis o con trombosis antigua (>6 meses) sin tratamiento anticoagulante en ese momento, ya que su asociación indica que el riesgo trombótico está incrementado.
 - b. En los casos de alta sospecha clínica (pacientes que cumplen más de un criterio clínico o con sospecha de trom-

bofilia) y negatividad para los AAC y AL.

Radiografía simple de tórax

ECG

Ecocardiografía: Debe practicarse de forma rutinaria para descartar lesiones valvulares, debido a su mayor prevalencia en pacientes con AAF, asociado o no a LES.

Según órganos afectados

La práctica de otras exploraciones dependerá de la clínica que presente el paciente, pero no se realizarán de forma rutinaria. Así la TAC o la RMN cerebral se efectuarán en casos de patología isquémica cerebral o ecocardiografía patológica, el ecodoppler o flebografía convencional de extremidades inferiores en casos de trombosis venosa profunda y la gammagrafía pulmonar V/Q ante la sospecha de tromboembolismo pulmonar.

Seguimiento

El estudio inmunológico básico se repetirá anualmente si el paciente se encuentra en situación de normalidad, de lo contrario se realizará en el momento que ocurra el evento clínico atribuible a la enfermedad, y así mismo deberá repetirse a los 3 y 6 meses de la aparición de los síntomas.

Tratamiento

Consejos generales

Se deben eliminar o reducir los factores de riesgo vascular en todo paciente con AAF:

1. Hipertensión arterial
2. Hipercolesterolemia
3. Tabaquismo

4. Anticonceptivos orales que contengan estrógenos
5. Obesidad
6. Inmovilización

Profilaxis en individuos asintomáticos

Sin historia de trombosis

Ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg/día/v.o.) si existe:

- AL persistentemente positivo
- AAC a títulos moderados/altos, sobre todo si se asocian a anticuerpos anticofactor.

Con historia de trombosis

- < 1 año: anticoagulación con dicumarínicos.
- > 1 año: AAS (100 mg/día/v.o.) o anticoagulación con cumarínicos de forma individualizada en función de la edad del paciente, del número de trombosis y del tiempo transcurrido.

Tratamiento de las trombosis

Trombosis arteriales. Heparina sódica intravenosa en perfusión continua (1000 U/hora) durante un mínimo de 5 días, con controles seriados del TTPa.

A partir del tercer día, se administra acenocumarol (Sintrom), a razón de un comprimido al día, con controles diarios del ratio normalizado internacional (INR).

Cuando éste se sitúe entre 2 y 3, se suspende la heparina. El tratamiento anticoagulante por vía oral se seguirá de forma indefinida, manteniendo un INR de 1,5-2, siempre teniendo en cuenta la edad del paciente y el peso, que presentará variaciones importantes respecto al adulto.

Trombosis venosa. Se inicia tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulante, siguiendo el mismo esquema que el apartado anterior. En el caso de tromboembolismo pulmonar se ha de valorar el uso de fibrinolíticos.

Tratamiento de la afectación valvular cardíaca:

- En caso de engrosamiento valvular se puede iniciar tratamiento con AAS a dosis de 100 mg/día.
- Si en la ecocardiografía existe evidencia de vegetaciones, se iniciará tratamiento con anticoagulantes orales, manteniéndolos de manera indefinida con controles INR.
- La indicación de cirugía se hará de acuerdo con criterios cardiológicos.

Tratamiento de la trombopenia

Trombocitopenia > 50.000/ml sin diátesis hemorrágica. No requiere tratamiento

Trombocitopenia persistente < 50.000/ml sin diátesis hemorrágica. Prednisona vía oral o deflazacort (0,5-1 mg/kg/día) siguiendo pauta descendente según la respuesta del recuento plaquetario.

Trombocitopenia con diátesis hemorrágica: Prednisona, deflazacort de forma similar al LES.

Casos refractarios. Se puede administrar alguna de las opciones: inmunoglobulinas, danazol, esplenectomía, ciclofosfamida, AAS.

Tratamiento del SAF catastrófico

Debido a su elevada mortalidad, es aconsejable instaurar de forma precoz una anticoagula-

ción con heparina de inicio, añadiendo metilprednisolona i.v. 1-2 mg/kg/día o bolus de metilprednisolona en los casos más graves. En caso de empeoramiento o situaciones de riesgo vital se realizará plamaféresis, altas dosis de corticoides, ciclofosfamida o gammaglobulina^{28,29}.

Bibliografía

1. Angelini L, Ravellia, Caporali R. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994;94:205-209.
2. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez MA, Villa RA. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1992;21:275-286.
3. Asherson RA, Doherty DG, Vergani D, Khamashta MA, Hughes GRV. Major histocompatibility complex associations with "primary" antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35:124-125.
4. Asherson RA, Hughes GRV. Hypoadrenalism, Addison's disease and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1991;18:1-5.
5. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:508-512.
6. Calvo I, Andreu E, Lacruz L, Pineda A, Juan J. Anticuerpos antifosfolípido y púrpura trombocitopénica idiopática. *An Esp Pediatr* 1996; 84:324.
7. Clair W, Jones B, Rogers JS. Deep venous thrombosis and circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Am J Dis Child* 1981;135:230-233.
8. Cuadrado MJ, Mujic F, Muñoz E, Khamashta MA, Hughes GRV. Thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1995;4:121.
9. Font J, Casals FJ, Cervera R. Sensibilidad de las diferentes pruebas de laboratorio en la detección del anticoagulante lúpico. *Biol Clin Hematol* 1988;10:79-86.
10. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:970-979.
11. Harris EN. Annotation: Antiphospholipid antibodies. *Br J Hematol* 1990;74:1-9.
12. Hess DC, Krauss J, Adams RJ, Nichols FT, Zhang D, Rountree HA. Anticardiolipin antibodies: a study of frequency in TIA and stroke. *Neurology* 1991;41:525-528.
13. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: Ten years on. *Lancet* 1993;342:341-344.
14. Hunt BJ, Khamashta MA. Management of the Hughes syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:115-117.
15. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Eng J Med* 1995;332:993-997.
16. Khamashta MA, Asherson RA. Hughes Syndrome-antiphospholipid antibodies move closer to thrombosis in 1994. *Br J Rheumatol* 1995;34:493-494.
17. Miller DJ, Maisch SA, Pérez MD. Fatal myocardial infarction in an 8 year old girl with systemic lupus erythematosus, Raynaud's phenomenon, and secondary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:768-771.
18. Montalbán J, Cervera R, Font J. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992;42:681-682.
19. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics* 1995;96:291-296.
20. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992;23:189-193.
21. Olive D, André E, Brocard O. Lupus érythémateux disséminé révélé par des thrombophébitis des membres inférieurs. *Arch Fr Pediatr* 1979;36:807-810.

22. Ravelli A, Di Fuccia G, Caporali R. Severe retinopathy in systemic lupus erythematosus associated with Ig anticardiolipin antibodies. *Acta Paediatr* 1993;82:624-630.
23. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin N Am* 1997;23:657-676.
24. Rose CD, Goldsmith DP. Childhood adrenal insufficiency chorea, and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1990;49:421
25. Saca LF, Szer I, Henar E. Budd-Chiar syndrome associated with antiphospholipid antibodies in a child: Report of a case review of the literature. *J Rheumatol* 1994;21:545-549.
26. Sherindan-Pereira, Porreco RP, Hays T. Neonatal aortic thrombosis associated with lupus anticoagulant. *Obstet Gynecol* 1988;71:1016-1020.
27. Pelletier S, Landi B, Piette JC. Antiphospholipid syndrome as the second cause of non-tumorous Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 1994;21:76-80.
28. Piette JC, Cacoub P, Wechsler B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 1994;23:357-366.
29. Ura Y, Hara T, Mori Y. Development of Perthes disease in a 3-year-old boy with idiopathic thrombocytopenic purpura and antiphospholipid antibodies. *Pediatr Hematol Onco* 1992;9:77-80.

NOTAS
