

Síndrome Antifosfolípido

Macarena Lagos G.
Becada Inmunología Clínica,
Escuela de Postgrado,
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

INTRODUCCION

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune no inflamatoria caracterizada por eventos trombóticos a repetición y morbilidad del embarazo (abortos a repetición, muerte fetal *in utero* y partos prematuros), asociada a presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Estos corresponden a un grupo heterogéneo de anticuerpos que reconocen diferentes proteínas y fosfolípidos, alterando el normal funcionamiento de plaquetas, endotelio, los factores de la coagulación o sus reguladores y que pueden conducir a fenómenos de trombosis e isquemia.

Es considerado la segunda causa más frecuente de hipercoagulabilidad primaria, después de la resistencia a la proteína C activada (17).

La descripción de esta patología es relativamente reciente en la historia de la medicina; desde 1984 cada dos años se realiza un simposio internacional de expertos, comunicando y promoviendo la investigación en este campo. Estas reuniones han facilitado el consenso para precisar los criterios de este síndrome, que están en vigencia desde 1998 y que definen el síndrome antifosfolípido (2).

BREVE RESEÑA HISTORICA (15)

Autores	Año	Descubrimiento
Conley y Hartmann	1952	Anticoagulante circulante en LES
Moore y Mohre	1952	VDRL falso positivo
Bowie <i>et al.</i>	1963	Trombosis en LES a pesar de anticoagulante circulante
Feinstein y Rapaport	1972	Introducción del término “anticoagulante lúpico”
Nilsson <i>et al.</i>	1975	LES asociado a anticoagulante lúpico y muerte fetal
Thiagarajan <i>et al.</i>	1980	Naturaleza de anticoagulante lúpico: antifosfolípido
Hughes	1983	Descripción “Síndrome anticardiolipina”
Harris <i>et al.</i>	1983	aCL: detección por radioinmunoensayo
Loizou <i>et al.</i>	1985	acl: detección por ELISA
Galli <i>et al.</i>	1990	
Mc Neil <i>et al.</i>	1990	Cofactor β 2GP1
Matsura <i>et al.</i>	1990	
Gharavi <i>et al.</i>	1998	Criterios de clasificación simposio en Sapporo, Japón

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Los anticuerpos antifosfolípidos (AcAF) son un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra el complejo de proteínas unidas a fosfolípidos.

Anticoagulante lúpico (AL)

Grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra proteínas plasmáticas (como β 2glicoproteína 1, protrombina, anexina V, proteína C, proteína S, trombomodulina o kininógeno), unidas a fosfolípidos aniónicos. El AL bloquea *in vitro* el ensamble del complejo protrombinasa, resultando en una prolongación de las pruebas de coagulación *in vitro*, que dependen de la presencia de fosfolípidos (10, 15).

Su detección en laboratorio consta de una estrategia de tres etapas. Primero, pruebas de pesquisa, que detectan inicialmente la alteración de los tiempos de coagulación, como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de veneno de serpiente de Russel diluido (DRVVT), tiempo de tromboplastina parcial activado con Kaolín (TTPK), tiempo de coagulación con Kaolín (KTC) y el tiempo de protrombina diluido (DTTI). El TP realizado en forma estándar es muy poco sensible al AL. El segundo paso en el diagnóstico es demostrar la condición de inhibidor de la coagulación, que habitualmente se investiga mezclando el plasma del paciente con plasma normal y aun así persiste la anomalía. Cuando los tiempos se prolongan por deficiencia de factor de la coagulación, éstos se corrigen al mezclar con plasma normal que aporta el factor deficiente. La razón más común para mezclar es 1:1. Se recomienda hacer una segunda mezcla con 1 (de plasma normal): 4 (de plasma del paciente) que aumenta la sensibilidad en caso que la prueba 1:1 sea negativa. La tercera y última etapa consiste en las pruebas de confirmación, en que se demuestra la dependencia de fosfolípidos del inhibidor, al corregir los tiempos alterados al agregar un exceso de antifosfolípido, lo que diluiría la acción de los anticuerpos. La fuente de fosfolípidos es variable, siendo la más utilizada la obtenida de plaquetas lisadas por congelación-descongelación o prueba de neutralización plaquetaria (18).

Anticuerpos anticardiolipinas (aCL)

Anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos aniónicos. Si bien la cardiolipina juega el rol principal, también pueden formar parte del complejo fosfolípido-proteína otros fosfolípidos, como fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina (15). Se asocian diferentes isotipos de inmunoglobulinas, incluyendo IgA, IgM, IgG con todas sus subclases. Los niveles elevados de aCL IgG (particularmente IgG2) (16) se asocian a mayor

riesgo de trombosis (10). Las aCL IgA son el isotipo más prevalente en afroamericanos (10). No están incluidas en los criterios diagnósticos, se discute algún rol patogénico y su técnica de detección no está bien estandarizada (17).

La detección se realiza con técnica de inmunoensayo de fase sólida, usualmente ELISA, en placas cubiertas de cardiolipinas en presencia de β 2GP1 de suero bovino (1). En general, el AL es más específico para SAF, mientras que las aCL son más sensibles. La especificidad de las aCL para SAF se incrementa con títulos mayores y es mayor para el isotipo IgG que IgM (1). Existe aproximadamente un 85% de concordancia entre la presencia de AL y aCL, un 15% presentaría sólo uno de los dos. La existencia de AL se correlaciona con mayor riesgo de trombosis (10, 17).

Anticuerpo anti β 2Glicoproteína 1 (ac anti β 2GP1)

La β 2GP1 es una proteína de unión a fosfolípidos cuya función sería inhibidora natural de la coagulación.: se une a fosfolípidos aniónicos e inhibe su contacto para activación de la cascada de la coagulación. Además, β 2GP1 ayuda a mantener niveles adecuados de proteína S libre en el plasma (10, 15).

Su detección se realiza en inmunoensayo de fase sólida, usualmente ELISA, en placas cubiertas de β 2GP1 humana (1).

Si bien su presencia no se incluye actualmente en los criterios para SAF (falta de estandarización de ELISA, aunque el kit comercial está disponible), la presencia de ac anti β 2GP1 se asocia fuertemente con trombosis y otras características del SAF (1). Constituye el único AcAF encontrado en el 10% de los pacientes con SAF (10). Se ha visto que serían de importancia tanto la IgG como IgM e IgA (14).

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Los anticuerpos antifosfolípidos (AcAF) se encuentran en población sana con una prevalencia entre 2% y 5%, para anticardiolipinas (aCL) y anticoagulante lúpico (AL). Igual como otros anticuerpos, su prevalencia aumenta con la edad y más aún en ancianos con enfermedades crónicas. En los pacientes con LES la prevalencia es mucho mayor, alcanzando 15%-30% de AL, 23%-47% aCL y 20% de β 2Glicoproteína 1 (β 2GP1) (1). La relación entre anticuerpos antifosfolípidos y otras enfermedades reumatológicas es menor, incluyendo artritis reumatoide, anemia hemolítica, PTI, artritis psoriática, esclerosis sistémica progresiva, Behçet, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática y otras (10).

Los AcaF también se presentan en pacientes con infecciones y luego de la administración de ciertas drogas. Estos son usualmente aCL IgM, y sólo muy ocasionalmente se han descrito eventos trombóticos asociados (1, 10, 17). Dentro de las infecciones que pueden asociarse a AcaF tenemos hepatitis A y C, sepsis bacteriana, HIV, sífilis, malaria, HTLV-1, *Pneumocistis carinii*, parotiditis, mononucleosis y rubéola. Dentro de las drogas se han implicado clorpromazina, fenitoína, hidralazina, procainamida, quinidina, quinina, interferón α , amoxicilina, propranolol (10).

Muchos pacientes tienen evidencias de laboratorio de AcaF presentes, sin consecuencias clínicas. En sujetos sanos no existen suficientes datos para determinar qué porcentaje de aquellos con AcaF presentará un evento trombótico o una complicación del embarazo consistente con SAF. En contraste, en pacientes con LES y AcaF, el 5% a 70% desarrollará un SAF a 20 años de seguimiento (1, 15).

Estudios prospectivos han demostrado asociación entre AcaF y el primer episodio de trombosis venosa, el primer infarto agudo al miocardio (IAM) y accidente vascular encefálico (AVE) (15, 17). Entonces resulta crítica la identificación de los pacientes con AcaF con mayor riesgo de hacer un evento trombótico. En relación a los factores de riesgo aparece historia de trombosis previa, presencia de AL y niveles de aCL IgG elevados. A excepción de historia previa de trombosis, ninguno de los factores de riesgo en forma individual es suficientemente predictivo como para justificar tratamiento.

GENETICA

Se ha estudiado si factores genéticos juegan algún rol en predisponer a los individuos a desarrollar un SAF. Se ha visto que parientes de individuos con SAF tendrían mayor prevalencia de AcaF. Por otra parte, se ha encontrado una fuerte asociación con HLA-DR7 en canadienses, alemanes, italianos y mexicanos; y con HLA-DQ7 en americanos y españoles. También se ha reportado asociación con DR-4 y DQB1 (5).

Además, se ha descrito que la herencia de cierto polimorfismo del gen de β 2GP1 puede relacionarse con AcaF. Este polimorfismo determinaría cambios conformacionales en los sitios de unión al fosfolípido (el sitio antigénico), predisponiendo al desarrollo de estos anticuerpos, pero nada está establecido. Finalmente, se han estudiado polimorfismos en otros genes relacionados con la coagulación, como Factor V de Leiden, gen del promotor de protrombina, entre otros (5, 14).

ORIGEN, INMUNOGENESIS DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

El origen de los AcaF ha sido extensamente investigado, y por décadas los investigadores han tratado de generar estos anticuerpos en animales experimentales. Rápidamente se observó que los lípidos o fosfolípidos puros eran pobremente inmunogénicos y la inmunización con ellos usualmente no inducía producción de AcaF. Luego vino la importante observación que la β 2GP1 es un requerimiento absoluto (tanto como cofactor como antígeno blanco) para la unión de AcaF del tipo autoinmune; y además inhibe la unión a fosfolípidos de los AcaF de tipo infeccioso. Es así como posteriormente en ratones y conejos inmunizados con β 2GP1 bobina o humana produjeron altos niveles de AcaF, además de Ac anti β 2GP1. Incluso, varios investigadores demostraron que éstos eran patogénicos, causando muerte fetal intrauterina, trombocitopenia y factor de trombosis en ratones (4).

A pesar de tener estos antecedentes, no podemos explicar la presencia de AcaF en pacientes con SAF por inmunización con β 2GP1 extraña. Existen varios reportes de AcaF asociados con trombosis en pacientes con infecciones por VEB, CMV, HIV, VHC, ADV y parvovirus. Estas observaciones sugieren que ciertas infecciones pueden producir AcaF autoinmunes no transitorios. Es así como se ha propuesto la hipótesis de mimica molecular entre proteínas de unión a fosfolípidos bacterianos y virales con el sitio de unión a fosfolípidos de la β 2GP1, siendo capaces de unirse a fosfolípidos propios formando complejos inmunes contra los cuales serán producidos los AcaF (4, 16). La mimica molecular de estas proteínas con la β 2GP1 puede romper la tolerancia a la β 2GP1 propia e inducir la producción de anticuerpos anti β 2GP1 y AF.

Esto ha sido probado en modelos murinos. Ratones inmunizados con secuencias peptídicas de agentes patógenos similares a la secuencia de unión a fosfolípidos de la β 2GP1, produjeron altas cantidades de ac anti β 2GP1, que se demostraron patógenos (4). Recientemente han aparecido varios reportes en que la ampliamente aceptada doctrina que los AcaF asociados a infecciones son β 2GP1 independientes y no se asocian a manifestaciones clínicas, ha sido cuestionada.

Basándose en la experiencia clínica en los numerosos reportes que indican la presencia de antifosfolípidos en un amplio número de enfermedades infecciosas, se puede esperar que no todos los AcaF producidos durante las infecciones sean patogénicos. Los expertos plantean que un número limitado de AcaF inducidos por ciertos productos bacterianos o virales pueden ser patogénicos en cierto grupo de individuos predispuestos (4).

EVIDENCIAS DE PATOGENICIDAD

Existe variada evidencia que los AcaF son patogénicos, y no un marcador serológico de SAF. Observaciones como que la transferencia pasiva a animales reproduce las manifestaciones de SAF, o como que en estudios prospectivos se reporta una estrecha asociación entre AcaF y manifestaciones clínicas son parte de esta evidencia (10, 13, 16). Sin embargo, no está claro si los AcaF por sí solos son capaces de inducir fenómenos trombóticos. Es así como algunos han sugerido la hipótesis de las dos noxas: los AcaF (1ª noxa) incrementan el riesgo de eventos trombóticos que ocurren en presencia de otra condición trombofílica (2ª noxa) (13, 16). Por otra parte, los anticuerpos antifosfolípidos por sí solos reproducen las pérdidas fetales en modelos animales (13).

Varias hipótesis han sido propuestas para explicar los mecanismos por los cuales los anticuerpos antifosfolípidos promueven trombosis. Estos mecanismos son varios, y corresponden a distintas vías por las cuales se afecta la coagulación.

Células endoteliales: Primero, han sido muy estudiados los efectos de los AcaF en el endotelio, en donde éstos se unen a la $\beta 2\text{GP1}$ expresada en la superficie de la célula endotelial. En estudios *in vitro* se demostró que los AcaF pueden reaccionar con las células endoteliales, lo que se relacionaría con activación del endotelio a fenotipo protrombótico (1, 7). Fracciones de IgG anti $\beta 2$ -glicoproteína I han demostrado inducir un fenotipo proadhesivo, incrementando moléculas de adhesión de superficie (E-selectina, ICAM-1 y V-CAM-1), y la síntesis de citoquinas proinflamatorias como IL-1b e IL-6 (7, 13). Este fenotipo proadhesivo y proinflamatorio se asocia con un estado procoagulante. *In vivo*, se han detectado niveles plasmáticos de VCAM-1 soluble significativamente aumentados en pacientes con SAF primario (13). En modelos murinos, con la transferencia pasiva de AcaF se describió un incremento de la adhesión leucocitaria y de la expresión de moléculas de adhesión (7).

Otro efecto estudiado a este nivel es la alteración del metabolismo eicosanoide de la célula endotelial. Inicialmente se reportó un efecto inhibitorio de los AcaF en la producción de prostaglandina I_2 (PGI_2). Posteriormente se reportan resultados contrastantes sobre la generación de eicosanoides plaquetaria y endotelial. La explicación para estas discrepancias han sido las diferentes fuentes de células y AcaF, además de variaciones en las técnicas experimentales (7). En general, los datos disponibles parecen indicar un desbalance en el eje tromboxano (TXA_2)- PGI_2 , favoreciendo la producción de TXA_2 , que es un gran activador plaquetario, predisponiendo a trombosis (7, 13).

Se han reportado, además, alteraciones en la regulación del tono endotelial. En cultivos celulares incubados con ac anti $\beta 2\text{GP1}$ expresan mayor cantidad de RNAm de preproendotelina-1 (7); también se reportó en pacientes con SAF aumento de los niveles plasmáticos de endotelina -1 que se correlacionaba significativamente con la historia de trombosis de los pacientes (13). La endotelina -1 es un potente factor vasoconstrictor derivado del endotelio, y la vasoconstricción actúa a favor de la formación de trombos.

Oxidación: Otro enfoque se centra en el daño endotelial mediado por oxidación. Se han encontrado acs anti LDL oxidado en relación a acs anticardiolipinas, y está bien documentado que acs anticardiolipinas tienen reacción cruzada con el LDL oxidado. Acs AF pueden estar dirigidos contra neoepítopes generados por la oxidación de fosfolípidos o por el resultado de una combinación de productos oxidados de los fosfolípidos y diferentes proteínas. Estos hallazgos son relevantes, dado que se ha demostrado que anticuerpos contra LDL oxidado (componente primordial de las placas de ateroma) se asocian a aterosclerosis y a las subsecuentes predicciones de infartos y accidentes vasculares (1, 8, 10, 13, 14).

Regulación coagulación: En un tercer enfoque se ha propuesto que los AcaF interfieren con la función de las proteínas que se unen a fosfolípidos involucradas en la regulación de la coagulación, y esto ocurre a varios niveles:

-- La anexina V es una proteína tisular y circulante que se une a fosfolípidos, con actividad anticoagulante. Recientemente ha sido demostrado que IgG anti $\beta 2\text{GP1}$ desplaza la unión de esta proteína a células endoteliales y trofoblasto cultivado, inhibiendo su función antitrombótica (7, 13, 14).

-- El factor tisular, una lipoproteína de la membrana tisular, es un gran iniciador de la coagulación *in vivo*. Se expresa en variadas células, incluyendo células endoteliales, después de exponerlas a un estímulo como endotoxina, IL-1 β y TNF α . Se ha visto que suero de pacientes con SAF tanto como sus IgG aisladas fueron capaces de inducir un incremento significativo en la actividad de factor tisular en células endoteliales cultivadas. Más recientemente se ha demostrado que el anticuerpo monoclonal IgM anti $\beta 2\text{GP1}$ humano incrementa la expresión de RNAm de factor tisular en monocapas de células endoteliales *in vitro*. No está claro si los anticuerpos actúan directamente estimulando la síntesis y expresión de factor tisular o si se gatilla indirectamente a través de citoquinas proinflamatorias inducidas por los mismos anticuerpos (7, 13).

– Hallazgos experimentales muestran que estos acs interfieren con la proteína C por varias vías; la fundamental es inhibiendo la activación de la proteína C vía anticuerpos antitrombomodulina y la adquisición de una resistencia a la proteína C activada (6, 13).

– Acs anti β 2-glicoproteína I interfieren con la vía fibrinolítica activando el inhibidor de la fibrinólisis inducido por trombina e incrementando la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (13).

– Se ha reportado en monocitos humanos incubados con suero con AcaF actividad procoagulante relacionada con aumento de expresión de factor tisular (10, 13).

– La activación plaquetaria no parece estar relacionada directamente con los AcaF, sino más bien con el desbalance hacia tromboxano A_2 ya mencionado, pero se debate si existe relación directa con los anticuerpos (13).

Abortos y complicaciones del embarazo: No están claros los mecanismos en los abortos: se ha sugerido como blanco de los acs la fosfatidilserina expuesta en la superficie celular durante la diferenciación del trofoblasto. Recientemente se ha demostrado *in vitro* que los AcaF afectan tanto la diferenciación y proliferación del trofoblasto como la deciduización del estroma endometrial (placentación defectuosa). También a este nivel se postula que tendrían un rol el desplazamiento de la anexina V ya explicado (13).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS (1, 2)

Clínicos

Trombosis vascular

-- 1 o más episodios arteriales o venosos en cualquier órgano

Morbilidad del embarazo

-- 1 o más abortos sin causa (con anatomía fetal normal) desde la semana 0 a la 10

-- 1 o más partos prematuros de neonatos normales antes de la semana 34

-- 3 o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 sin causa.

Laboratorio

Ac anticardiolipinas

-- aCL IgG o IgM + a niveles moderados o altos en dos o más ocasiones, con mediciones separadas por seis semanas entre sí

Anticoagulante lúpico

-- AL + en dos o más ocasiones, con mediciones

separadas por seis semanas entre sí, de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Para plantear el diagnóstico se debe tener al menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio

Es importante señalar que estos criterios han sido diseñados inicialmente para proveer bases uniformes en la selección de pacientes para estudios e investigaciones. Se les atribuye una sensibilidad de 71%, especificidad de 98%, valor predictivo positivo de 95% y valor predictivo negativo de 88% (2).

CLASIFICACION SAF

El SAF puede ser dividido en dos categorías: primario y secundario. Primario es aquel que ocurre sin evidencia clínica de otra enfermedad autoinmune, mientras que secundario es el que ocurre en asociación con una enfermedad autoinmune u otra, como neoplasias y más raras infecciones. El LES es lejos la enfermedad a la cual más comúnmente se asocia el SAF; incluso se han propuesto criterios de exclusión para distinguir a los SAF primarios de los asociados a LES (1, 15).

Criterios de exclusión para SAF primario

- Rash malar
- Rash discoide
- Ulceras faríngeas u orales (excluyendo perforación del septum nasal)
- Artritis franca
- Pleuritis (en ausencia de embolismo pulmonar o ICC)
- Pericarditis (en ausencia de IAM o uremia)
- Proteinuria persistente > 0,5 g/día, dado por glomerulonefritis por inmunocomplejos demostrados por biopsia
- Linfopenia < 1000/ml
- Anticuerpos anti DNA +
- ENA +
- ANA + > 1/320
- Tratamiento con drogas que inducen SAF.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Trombosis: Puede existir trombosis arterial o venosa, de cualquier territorio, con variada clínica, dependiendo del territorio afectado. La manifestación más común de SAF es la trombosis venosa (65%-70%), y dentro de éstas la TVP (la presenta un 29%-55% de los pacientes con SAF en seguimiento a seis años), luego renal, hepática y retiniana. El sitio de trombosis arterial

más común es la circulación cerebral (50% de oclusiones arteriales), también se ha descrito coronaria (23%), el resto renal, mesentérica, retiniana y pedia. La clínica puede resultar de trombosis o embolia de grandes vasos, o de microangiopatía trombótica (1, 3, 11, 15).

SNC: El AVE isquémico es la manifestación trombótica arterial más común; se ha demostrado que los AcAF son factor independiente de riesgo. Tiene alta tasa de recurrencia. Infartos múltiples pueden resultar en demencia. Además, se ha descrito a este nivel, isquemia retiniana, trombosis del seno venoso sagital, cuadros psiquiátricos que van desde disfunción cognitiva leve a demencia severa, un síndrome esclerosis múltiple "like" muy difícil de diferenciar de la verdadera (incluso por similitud imagenológica en RNM), convulsiones, corea, mielopatía, Guillain-Barré, entre otros (1, 3, 11, 14, 15).

Corazón

— Valvulopatías: Existe una alta prevalencia en SAF (63%), 1ª mitral, luego aórtica, que puede consistir en engrosamiento o vegetación (4%). Existiría correlación entre nivel de acAF y existencia de valvulopatía; se cree que habría un daño directo de los anticuerpos en el endocardio. Generalmente lleva a regurgitación (raro estenosis), y es asintomática; un 5% progresaría a IC.

— Enfermedad coronaria: Existe un aumento de riesgo de IAM, sobre todo en pacientes con LES y SAF (< de 45 años tienen un riesgo cardiovascular 10 veces mayor que coetarios sanos). Hay riesgo aditivo para infarto al tener aCL y acLDLox (marcador de aterosclerosis); es incierto el rol de aCL por sí solos.

— Otras manifestaciones menos comunes son trombo intracardiaco, cardiomiopatía dilatada y reestenosis prematura de bypass coronario (1, 3, 11, 15).

Renal: Puede ocurrir trombosis capilar glomerular, microangiopatía trombótica, trombosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, necrosis cortical; todo esto clínicamente se puede manifestar como HTA 2ª severa, proteinuria, hematuria, cilindros eritrocitarios, IRA o IRC (3, 11, 20).

Pulmón: Pueden ocurrir múltiples complicaciones pulmonares. TEP es la más común, derivado de las TVP, presentándolas aproximadamente un 30% de los pacientes. Puede haber también infarto pulmonar e hipertensión pulmonar 2ª a tromboembolismo. También se describen trombosis microvascular pulmonar, hemorragia intraalveolar y alveolitis fibrosantes (3, 11, 19).

Piel: Livedo reticularis es la característica más

común, presentándose en aproximadamente 20%-50% de los pacientes; aunque también se describen úlceras, necrosis, necrosis digitales, nódulos, máculas eritematosas, hemorragias subungueales y púrpura. Todas estas características se asemejan a una vasculitis, y generalmente es necesaria una biopsia para el diagnóstico diferencial (1, 3, 11, 15).

Hematológicas: La trombocitopenia es una característica muy común de SAF, presentándose en 30%-50% de los pacientes, aunque raramente es severa. No está claro el rol exacto de los acAF. También se presenta como púrpura trombótica trombocitopénica (microangiopatía trombótica). Otra manifestación común es anemia hemolítica (14%-23%), que puede estar en forma aislada o asociada a trombocitopenia (1, 3, 11, 15).

Otras: Isquemia gastrointestinal, Budd-Chiari, oclusión arteria hepática, infarto esplénico, enfermedad de Addison 2ª a trombosis arteria suprarrenal, entre otras (3, 11).

Para el diagnóstico, descartar siempre otras causas de hipercoagulabilidad primaria (deficiencia de proteína S, proteína C, AT III, resistencia a proteína C activada, niveles de homocisteinemia) y otros factores y causas de hipercoagulabilidad secundaria (ACO, embarazo, post Qx, traumatismo severo, mucho reposo, obesidad, neo, DM, dislipidemia).

ANTICUERPOS AISLADOS SIN CLINICA

Como ya se comentó, pueden verse en población normal, por cuadros infecciosos, por drogas o en procesos inflamatorios que cursen con activación policlonal. Generalmente son a títulos bajos, con predominio de isotipo IgM. Lo recomendado es repetir el test alterado a las 8-12 semanas, y si es persistentemente +, controlar (algunos autores recomiendan AAS 100 mg/día en pacientes con títulos persistentes, más aún si existe antecedente familiar de autoinmunidad). No olvidar recomendar siempre disminuir otros factores de riesgo de trombofilia (17).

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO CATASTROFICO

Es una forma rara de manifestación de SAF, que consiste en una aguda y devastadora oclusión trombótica simultánea en el cuerpo, generalmente letal. Se define como el compromiso de al menos tres sistemas distintos en período de días a semanas con evidencia

histopatológica de múltiples oclusiones de vasos pequeños o grandes (1). Se han descrito factores precipitantes: infecciones, procedimientos quirúrgicos, uso de ACO. Su fisiopatología es poco comprendida.

Una revisión en 1998 de 50 casos de SAF catastrófico demostró:

- Menos común trombosis de vasos grandes, tendencia a microangiopatía trombótica de múltiples órganos
- Compromiso riñón 78%, pulmón 66%, SNC 56%, corazón 50%, piel 50%
- Coagulación intravascular diseminada 25%
- Mortalidad 50%, usualmente por falla orgánica múltiple
- Recomendaciones para tratamiento basadas en reporte de casos, combinación de anticoagulación y esteroides más plasmaféresis o IgEV. Agentes fibrinolíticos (estrepto y urokinasa) han sido usados con éxito variable.

TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo para el SAF continúa siendo materia de debate, dada la falta de estudios grandes y prospectivos. Como no es el objetivo de esta revisión, y referirme a este tema sería muy extenso, resumiré en algunos puntos importantes lo recomendado hasta la fecha (1, 9, 12) :

- Mayoría son estudios retrospectivos, no controlados
- Beneficio de anticoagulación demostrado en reducir eventos trombóticos
- Anticoagulación de intensidad intermedia (INR 2-2,9) y de alta intensidad (INR 3 o >) reducen significativamente tasa de recurrencia de trombosis, mientras de terapia de baja intensidad (INR 1,9 o <) no daría protección significativa
- No está claro quiénes pueden ser tratados con terapia intermedia y quiénes requieren terapia de alta intensidad (de mayor riesgo)
- Beneficio de la terapia con aspirina es controversial, pero se usa. Sí está comprobado su beneficio en mujeres con SAF y abortos a repetición, para prevenir éstos. No está comprobado que ofrezca protección para trombosis
- Duración de terapia es controversial.

Se ha asociado discontinuación de la terapia anticoagulante (TACO) con alta tasa de recurrencia de trombosis, especialmente los seis primeros meses. En general, para toda la vida si diagnóstico fue hecho con evento trombótico mayor; controversial, si fue evento

menor. Algunos sugieren discontinuar si niveles de acAF se negativizan o disminuyen significativamente (40% de nivel basal).

- Monitorización de TACO en estos pacientes puede ser complicada por falta de reactivos estandarizados para medir INR y eventual interferencia de acAF
- Corticoides y otros inmunosupresores como ciclofosfamida no han mostrado beneficio
- Profilaxis:

Para pacientes con acAF + sin eventos trombóticos en general no recomendada; sólo si existen otros factores de riesgo (como LES) se recomienda tratamiento con AAS 81 mg/día. En pacientes con LES se ha sugerido Hidroxicloroquina. Siempre eliminar todo factor predisponente a trombosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Levine, Jerrold S. *et al.* The Antiphospholipid Syndrome. *NEJM* 2002(346); 10:752-762.
2. Wilson W. Classification Criteria for Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* (Agosto 2001); 27(3):499-505.
3. Cuadrado M y Hughes G. Antiphospholipid Syndrome: Clinical Features. *Rheum Dis Clin North Am* (Agosto 2001); 27(3):507-524.
4. Azzudin G *et al.* Origin of Antiphospholipid Antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* (Agosto 2001); 27(3):551-563.
5. Atsumi T *et al.* Genetic of Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* (Agosto 2001); 27(3):565-572.
6. Angles-Cano E y Guillin MC. Antiphospholipid Antibodies and the Coagulation Cascade. *Rheum Dis Clin North Am* (Agosto 2001); 27(3):573-586.
7. Luigi Meroni P *et al.* Antiphospholipid Antibodies and the Endothelium. *Rheum Dis Clin North Am* (Agosto 2001); 27(3):587-602.
8. George J *et al.* Accelerated Atheroma, Antiphospholipid Antibodies, and the Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* (Agosto 2001); 27(3):603-610.
9. Petri M. Management of Thrombosis in Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* (Agosto 2001); 27(3):633-642.
10. Bermas B y Schur P. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome 2001; *Up To Date Vol 9 N° 1*.
11. Bermas B y Schur P. Clinical manifestations and diagnosis of the antiphospholipid antibody syndrome 2001; *Up To Date Vol 9 N° 1*.
12. Bermas B, Schur P, Kaplan A. Prognosis and therapy of the antiphospholipid antibody syndrome 2001; *Up To Date Vol 9 N° 1*.
13. Meroni L y Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:377-382.
14. Roubey R. Update on the antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:374-378.
15. Gromnica-Ihle E y Schössler W. Antiphospholipid Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123:67-76.
16. Myones B y McCurdy D. The Antiphospholipid Syndrome: Immunologic and Clinical Aspects. *Clinical Spectrum and Treatment. J Rheumatol* 2000; 27(Suppl 58):20-28.
17. Abumohor P. Síndrome Antifosfolípidos: Consideraciones Diagnósticas y Clínicas. *Reumatología* 1998; 14(4):155-158.
18. Pereira J. Diagnóstico de Laboratorio del Anticoagulante Lúpico. *Reumatología* 1998; 14(4):151-154.
19. Espinoza G *et al.* The Lung in the Antiphospholipid Syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:195-198.
20. Appel G. Antiphospholipid Syndrome and the Kidney 2001; *Up To Date Vol 9 N° 1*.