

CASO CLÍNICO

REV MED UNIV NAVARRA/VOL 51, Nº 4, 2007, 38-41

Tratamiento del síndrome antifosfolípido

J.A. Páramo, R. García, P. Rodríguez, E. Panizo, R. Lecumberri
Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra

Correspondencia:
J.A. Páramo
Servicio de Hematología
Clínica Universitaria
Avda. Pío XII
31008 Pamplona
japaramo@unav.es

Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por trombosis recurrentes y/o pérdidas fetales asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti β_2 -glicoproteína 1. Los anticoagulantes orales (warfarina o sintrom) representan el tratamiento de elección para la prevención de recurrencia de trombosis venosa o arterial, por lo que estos pacientes deberían recibir este tratamiento a largo plazo, manteniendo INR = 2-3. Las heparinas de bajo peso molecular combinadas con dosis bajas de aspirina son una alternativa razonable en mujeres gestantes para evitar las pérdidas fetales y complicaciones obstétricas relacionadas con este síndrome.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido, trombosis, muerte fetal, anticoagulante lúpico

Caso clínico

Una mujer de 70 años consulta para evaluación de ictus recurrentes. Su historia clínica había comenzado 10 años antes, cuando presentó una trombosis venosa profunda en extremidades inferiores y un ictus en hemisferio cerebral izquierdo. Fue tratada con anticoagulantes orales durante 1 año, tras el cual fueron suspendidos. 3 meses más tarde presenta un nuevo ictus localizado en hemisferio cerebral derecho. En el estudio analítico se identificó un anticoagulante lúpico. Se reinició el tratamiento con anticoagulantes orales, pero volvió a presentar un nuevo ictus a pesar de hallarse en un rango de anticoagulación terapéutico (INR = 3,2), por lo que fue tratada inicialmente con heparina intravenosa y en la actualidad recibe tratamiento de forma crónica con heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea. Esta paciente ilustra varios de los problemas que pueden encontrarse en el síndrome antifosfolípido, incluyendo dificultades en el diagnóstico inicial, así como controversia en relación con la terapéutica óptima que deben recibir estos pacientes.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF), o síndrome de Hughes, es un ejemplo de trombosis mediada por anticuerpos. Los an-

Summary

The antiphospholipid syndrome (APS) is a disorder of recurrent thrombosis and/or pregnancy loss associated with the presence of antiphospholipid antibodies and persistently positive lupus anticoagulant, anticardiolipin or anti β_2 -glycoprotein 1. Oral anticoagulants are the best available and most effective treatment for the secondary prevention of recurrent venous or arterial thrombosis. Patients with APS are treated with long-term therapy to prolong the INR to 2.0-3.0. Low-molecular-weight heparin in combination with low-aspirin dose is a reasonable strategy to avoid pregnancy loss in women with this syndrome.

Key words: Antiphospholipid syndrome, thrombosis, fetal death, lupus anticoagulant

ticuerpos antifosfolípidos (AAF) fueron descritos en 1906 por Wasserman y cols en pacientes que presentaban resultados positivos para pruebas de sífilis. Se trata de un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas que ligan fosfolípidos y se clasifican, de forma genérica, en anticuerpos que prolongan los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos, conocidos con anticoagulante lúpico (AL), y anticuerpos anticardiolipina (ACA). También se observan anticuerpos anti- β_2 -glicoproteína 1 (β_2 -GPI) y antiprotrombina. La presencia de estos anticuerpos en pacientes con trombosis venosa o arterial o complicaciones obstétricas define el SAF. Clásicamente se ha clasificado en primario o secundario, cuando se asocia a otras situaciones clínicas, principalmente lupus eritematoso sistémico (LES), si bien en la práctica esta distinción no conlleva cambios en la estrategia terapéutica de los pacientes con trombosis. La presencia de AAF también se ha detectado en asociación con infecciones y administración de determinados fármacos, como clorpromazina, si bien en estos casos el significado clínico del SAF es incierto¹⁻⁴.

El tratamiento del SAF es problemático, por dificultades en la estandarización de las técnicas de laboratorio para detectar AAF, porque no se conoce con precisión la historia natural de la enfermedad y porque son escasos los ensayos clínicos terapéuticos randomizados.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Síndrome Antifosfolípido (SAF)¹**1) Criterios clínicos**

- Trombosis vascular
 - Trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido, confirmada con métodos objetivos. En caso de histología, trombosis sin presencia de inflamación.
- Complicaciones del embarazo
 - Una o más muertes fetales inexplicadas después de la 10ª semana de gestación con feto normal, o
 - Una o más muertes prematuras de un feto normal antes de la 34 semana de gestación debida a preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria, o
 - Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la 10ª semana de gestación tras excluir causas anatómicas o genéticas en la madre.

2) Criterios de laboratorio

- Anticoagulante lúpico en plasma, confirmado en 2 determinaciones separadas 12 semanas, detectado según las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia².
- Anticuerpos anticardiolipina (ACA) isotipo IgG o IgM por ELISA con título moderado o alto, confirmado en 2 ocasiones separadas 12 semanas.
- Anticuerpos anti-β₂-GPI, isotipo IgG o IgM, por ELISA, confirmado en 2 ocasiones separadas 12 semanas

¹ El diagnóstico de SAF se confirma si están presentes al menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio² Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-90.**Diagnóstico del SAF**

Clásicamente se han empleado las recomendaciones de Sapporo, recientemente actualizadas, que requieren la presencia de criterios clínicos y analíticos para el diagnóstico del SAF (Tabla 1). Los criterios clínicos incluyen la confirmación objetiva de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso, o complicaciones de la gestación, consistentes en pérdidas fetales antes de la 10ª semana de gestación, 1 ó más muertes fetales inexplicadas después de la 10ª semana, preeclampsia o retraso del crecimiento intrauterino. Los criterios analíticos incluyen la presencia de AL, o positividad para ACA o anti-β₂-GPI, isotipo IgG o IgM, en 2 ocasiones separadas por 12 semanas⁵.

Asociación de AAF y trombosis

Los AAF pueden estar presentes en sujetos asintomáticos. Estudios realizados en donantes de sangre han observado una prevalencia de AL en 8%, ACA IgG en 6,5% y ACA IgM en 9,4 % de los casos. La prevalencia de AAF en pacientes con trombosis oscila entre 4 y 21%, y es más consistente en el caso de AL que ACA. En un metaanálisis de 25 estudios en 7000 pacientes se observó un riesgo de 1,6 para ACA y 11 para AL. En la cohorte de Framingham, el incremento del riesgo de ictus isquémico fue 2,6 en el grupo de mujeres con AAF. Finalmente, en una serie de 13.000 sujetos, la presencia de AAF en mujeres con abortos recurrentes fue 20%^{6,7}.

Estimación del riesgo de trombosis en el SAF

Se pueden establecer 3 categorías de pacientes⁶:

– Pacientes sin trombosis previa

En estudios realizados en una cohorte de 551 pacientes con LES, de los que 49% presentaban AL o ACA, la incidencia de trombosis fue 2%. Sin embargo, los datos disponibles en donantes de sangre sanos indican que el riesgo trombótico es < 1%.

– Mujeres con pérdidas fetales sin trombosis

El riesgo trombótico en mujeres con AAF y pérdidas fetales puede estar aumentado, de acuerdo con los resultados de estudios retrospectivos que han comparado la administración de aspirina o no profilaxis en 65 mujeres con AAF e historia de complicaciones obstétricas: 59% de las 34 mujeres que no fueron tratadas experimentaron trombosis venosa o arterial (7,4/100 pacientes/año) en comparación con 1/10.000/año en un grupo de mujeres premenopáusicas.

– Pacientes con trombosis previa

El riesgo de recurrencia de trombosis en pacientes con SAF se basa en un limitado número de estudios retrospectivos en pacientes no tratados o tras la suspensión de la anticoagulación. En estudios prospectivos se observó una tasa de recurrencia que oscila entre 10 y 67%/año. En un trabajo en 412 pacientes con un primer episodio de tromboembolismo venoso, que fueron tratados durante 6 meses con anticoagulantes y seguidos durante 4 años, se observó que 29% de los pacientes ACA+ presentaron recurrencia de trombosis, frente a 14% sin ACA. Se ha establecido que la recurrencia trombótica es más frecuente durante las primeras 6 semanas tras la suspensión de la anticoagulación y tiende a presentarse en la misma localización del episodio inicial⁶.

Tratamiento antitrombótico en el SAF

El tratamiento del SAF sigue siendo controvertido, especialmente en lo que se refiere a la intensidad y duración óptimas de la anticoagulación requeridas para prevenir recurrencias trombóticas³.

– Tromboembolismo venoso

Es la manifestación clínica trombótica más frecuente en pacientes con SAF, estando presente en 32% de los casos que cumplen los criterios diagnósticos. El tratamiento de la fase

Tabla 2. Dosis de HBPM (vía subcutánea) en la profilaxis y tratamiento del TEV

Fármaco	Pm medio (Da)	Profilaxis (dosis/día)	Tratamiento
Enoxaparina	4.500	40 mg	1 mg/kg/12h
Dalteparina	5.700	5.000 UI anti Xa	100 UI anti-Xa/kg/12 h ó 200UI/kg/día
Tinzaparina	6.500	4.500 UI anti-Xa	175 UI anti-Xa/kg/día
Bemiparina	3.600	3.500 UI anti-Xa	115UI anti-Xa/kg/día
Nadroparina	4.300	3.750 UI anti-Xa	172UI anti-Xa/kg/día

TEV: tromboembolismo venoso

aguda no difiere del de otros pacientes con trombosis venosa: heparina de bajo peso molecular (HBPM) por vía subcutánea a dosis terapéuticas (Tabla 2) durante 5 días solapando con anticoagulantes orales a dosis moderadas (INR 2-3). Cuando se compara este esquema con un grupo control o placebo, la reducción del riesgo de recurrencia es 80-90%. Para el tratamiento a largo plazo, la anticoagulación oral a largo plazo es el tratamiento de elección, si bien existe controversia en cuanto a dosis e intensidad de la anticoagulación. Dos estudios randomizados que han comparado warfarina a dosis alta (INR > 3) con dosis moderada (INR 2-3) no demostraron superioridad del

primero en la prevención de la recurrencia de trombosis. Sin embargo, un metaanálisis de los estudios realizados demostró una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas con el régimen de intensidad moderada⁸⁻¹¹.

No se ha establecido la duración óptima de la anticoagulación en pacientes con SAF y trombosis. En un estudio prospectivo se observaron 23 episodios recurrentes en pacientes que suspendieron la anticoagulación frente a 3 recurrencias en los que fueron tratados indefinidamente. Se ha observado que la incidencia de recurrencia, incluso en los pacientes que reciben medicación antitrombótica, alcanza 3-24%/año. Por ello, existe consenso general de que los pacientes con SAF y trombosis venosa reciban anticoagulación indefinidamente. También se ha sugerido que los sujetos con AL deberían recibir anticoagulación de forma más prolongada que los que muestran positividad para ACA⁶.

En resumen, los pacientes con SAF y un primer episodio de trombosis venosa, deberían recibir inicialmente HBPM a dosis terapéuticas (Tabla 2) seguida de anticoagulantes orales con intensidad moderada (INR 2-3). Si bien la duración del tratamiento no se ha establecido, se recomienda anticoagulación indefinida en estos pacientes (Tabla 3).

- Tromboembolismo arterial

Las trombosis arteriales en el SAF afectan preferentemente la circulación cerebral y se manifiestan como ictus isquémico (13%) o accidente cerebrovascular transitorio (7%). Otra localización no cerebral que puede presentar con menos frecuencia es el infarto agudo de miocardio.

El estudio prospectivo APASS comparó warfarina (INR 1,4-2,8) y aspirina (325 mg/día) en la prevención de ictus en 1.770 pacientes con SAF. No se observaron diferencias signi-

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento del SAF

	Recomendación
Primera trombosis venosa profunda	TAO (INR=2-3) Continuar largo plazo (o indefinido)
Primer ictus	TAO (INR=2-3) indefinidamente, alternativamente aspirina (300 mg/día)
Primera trombosis arterial no cerebral	TAO (INR=2-3) sólo o combinado con aspirina (100 mg/día)
Trombosis recurrente a pesar del tratamiento	Se desconoce el tratamiento óptimo TAO (INR>3) o dosis terapéuticas de HBPM

TAO: tratamiento anticoagulante oral; INR: Razón normalizada internacional; HBPM: Heparina de bajo peso molecular

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento del SAF en el embarazo

	Recomendación
SAF con trombosis y anticoagulación	Sustituir TAO por HBPM terapéutica antes de la gestación o inmediatamente tras la misma; reiniciar TAO en el postparto
SAF sin trombosis, con pérdidas fetales recurrentes tardías	No evidencia concluyente Combinación de HBPM y aspirina durante la gestación
SAF sin trombosis, con pérdidas fetales recurrentes precoces	No evidencia concluyente Combinación de HBPM y aspirina durante la gestación
SAF sin trombosis ni pérdidas fetales	Se desconoce el tratamiento óptimo Abstención terapéutica, dosis bajas de aspirina o profilácticas de HBPM

TAO: tratamiento anticoagulante oral; INR: Razón normalizada internacional; HBPM: Heparina de bajo peso molecular

ficativas entre tratamientos en relación al riesgo de episodios trombóticos, por lo que ambas opciones pueden ser adecuadas en estos casos¹². No obstante, debido a algunas limitaciones de este estudio, en la actualidad se considera más seguro un régimen de anticoagulación oral en pacientes con ictus (INR = 2-3) y considerar aspirina en caso de contraindicación¹³. En sujetos que desarrollan un infarto de miocardio y presentan AAF se administrará anticoagulación oral a largo plazo (INR = 2-3) (Tabla 3).

– Tratamiento antitrombótico en el embarazo

En mujeres con AAF y pérdidas fetales, la combinación de HBPM a dosis profilácticas por vía subcutánea (Tabla 2), con aspirina (80-100 mg/día) parece un régimen más eficaz que la administración única de aspirina, si bien ésta es superior al placebo (Tabla 4). En todo caso, se recomienda que el tratamiento se inicie lo más precozmente posible, en el momento que se documenta la gestación, y sea continuado hasta el 3º trimestre del embarazo. En mujeres gestantes con historia de trombosis en tratamiento previo con anticoagulantes orales, éstos deben sustituirse por HBPM a dosis terapéuticas a lo largo de la gestación. Se reiniciará la anticoagulación oral postparto^{6, 14}.

Consideraciones terapéuticas en el síndrome antifosfolípido catastrófico

El SAF catastrófico es una infrecuente, pero grave complicación que se caracteriza por trombosis generalizada, fallo multiorgánico y curso rápidamente fatal (mortalidad aproximada de 50%) en pacientes que presentan AAF. El diagnóstico precoz va a ser fundamental y el tratamiento incluye anticoagulación, corticoides, plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas¹⁵.

Controversias en el tratamiento del SAF

La estrategia terapéutica óptima en sujetos en los que se detecta incidentalmente AAF y no presentan trombosis no se ha establecido, pudiendo mantenerse una actitud expectante o administrar dosis bajas de aspirina (80-100 mg/día). Tampoco se ha establecido el tratamiento más adecuado en pacientes que presentan recurrencia trombótica, a pesar de una adecuada anticoagulación (INR en rango terapéutico). Las opciones de tratamiento pueden ser: incrementar la intensidad de anticoagulación (INR 2,5-3,5 ó 3-4), sustituir los anticoagulantes orales por HBPM (como en el caso clínico) o añadir antiplaquetares a los anticoagulantes (Tabla 3)⁶.

Conclusiones

El SAF representa un estado de hipercoagulabilidad adquirido mediado por autoanticuerpos que predisponen a la aparición de complicaciones trombóticas. Los resultados de estudios prospectivos indican que los pacientes con trombosis venosa profunda deberían ser tratados con anticoagulación oral de intensidad moderada a largo plazo (o indefinida). La aspirina y los anticoagulantes orales constituyen el tratamiento de elección en el ictus isquémico. Estudios en curso permitirán

definir la duración adecuada de la anticoagulación en pacientes con SAF y trombosis.

Bibliografía

- Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;287:1088-1089.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-763
- Ortel TL. The antiphospholipid syndrome: what are we really measuring?, how do we measure it? And how do we treat it?. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:79-83.
- Pierangeli SS, Chen PB, González EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenetic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006;13:366-375.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid syndrome: A systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-1057.
- Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007;16:39-45.
- Crowther MA. Anticoagulant therapy for the thrombotic complications of the antiphospholipid antibody syndrome. *Thromb Res* 2004;114:443-446.
- Ng HG, Crowther MA. Anticoagulation therapy in the antiphospholipid syndrome: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:368-372.
- Erkan D, Lockshin MD. How much warfarin is enough in APS related thrombosis?. *Thromb Res* 2004;114:435-442.
- Rondina MT, Pendleton RC, Wheeler M, Rodgers GM. The treatment of venous thromboembolism in special populations. *Thromb Res* 2007;119:391-402.
- Levine SR, Brey RL, Kittner SJ, Babikian V, Feldman E. The APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576-584.
- García DA, Khamashta MA, Crowther MA. How we diagnose and treat thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: a case-based review. *Blood* 2007;110:3122-3127.
- Salmon JE, Girardi G, Lockshin MD. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. *Nature Clin Pract Rheumatology* 2007;3:140-147.
- Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Rev* 2006;6:98-103.