

Síndrome Antifosfolípido Catastrófico

Elizabeth Hernández Maurice*

Resumen

El síndrome antifosfolípido está definido por la combinación de manifestaciones clínicas trombóticas y/u obstétricas y un título persistentemente alto y significativo de anticuerpos antifosfolípidos. La presencia de múltiples trombos en lechos vasculares pequeños que lleva a falla multiorgánica, simultáneamente o en menos de 1 semana, define al síndrome antifosfolípido catastrófico el cual conlleva alta mortalidad; sin embargo, la sospecha diagnóstica y la institución temprana del tratamiento, definitivamente inciden en el pronóstico de éstos pacientes.

Palabras clave: *Síndrome antifosfolípido; síndrome antifosfolípido catastrófico; anticuerpos antifosfolípidos; anti β -2 glicoproteína I; anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico.*

Catastrophic Antiphospholipid Syndrome

Abstract

Antiphospholipid syndrome is defined by the combination of thrombotic and/or obstetric clinical manifestations and a persistently high and significant titer of antiphospholipid antibodies. The presence of multiple thrombi in small vascular beds leading to multi-organ failure that occurs simultaneously or in less than 1 week, and defines the catastrophic antiphospholipid syndrome which carries high mortality. The suspected diagnosis and early treatment affects the prognosis of these patients.

Key words: *Antiphospholipid syndrome; catastrophic antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; anti β -2 glycoprotein I; anticardiolipin or lupus anticoagulant antibodies.*

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden protrombótico que puede afectar la circulación arterial y venosa. Los lugares más frecuentemente afectados son las venas profundas de los miembros inferiores y la circulación arterial cerebral, pero puede afectar cualquier órgano o tejido. Las otras manifestaciones clínicas mayores del síndrome antifosfolípido son las obstétricas:

- Muerte sin inexplicación de uno o más fetos morfológicamente normales alrededor de las 10 semanas de gestación.
- Nacimiento prematuro de uno o más neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación por eclampsia o preeclampsia severa.
- Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación.

* Medicina Interna, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

Se requiere la presencia de autoanticuerpos específicos como componente esencial para el diagnóstico. La persistencia (por más de 12 semanas) de altos títulos de autoanticuerpos del isotipo Ig M o Ig G detectado por técnica de ELISA para anti β -2 glicoproteína I o anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico constituye parte esencial del diagnóstico⁽¹⁾.

Una prueba positiva para anticoagulante lúpico es el factor de riesgo más fuerte para trombosis y desenlaces adversos del embarazo después de la semana 12 de gestación, más que la positividad para anti β -2 glicoproteína I o anticuerpos anticardiolipina^(2,3).

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) se caracteriza por múltiples trombos en lechos vasculares pequeños que lleva a falla multiorgánica con alta mortalidad y se desarrolla en un pequeño subgrupo de pacientes. Cuando hay la posibilidad del estudio histopatológico debe estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación en la pared del vaso. Esta variante del SAF fue descrita por Ronald Asherson en 1992 basado en 10 casos de la literatura; estos pacientes se presentaron con múltiples eventos vasculares oclusivos, usualmente afectando vasos pequeños que suplen órganos, especialmente cerebro, pulmones y riñones que se sucedían en un período corto o se presentaban al mismo tiempo⁽⁴⁾.

Una revisión posterior de 50 pacientes con SAFC confirmó los eventos trombóticos microvasculares, pero también encontró que un número importante tenía tromboembolismo venoso (TEV : 30%), oclusiones arteriales periféricas (125), infarto cerebral (18%) y otras oclusiones de vasos largos⁽⁵⁾. Siempre se reconoció un factor precipitante, incluyendo infecciones, cambios de medicamentos, procedimientos quirúrgicos y suspensión de anticoagulación. Esta variante es rara ocurriendo en el 1% de los pacientes con SAF. La hipótesis para el desarrollo de este síndrome es una excesiva liberación de citoquinas, producto de lesión tisular y llevando al desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica⁽⁶⁾.

Existe un registro internacional de pacientes con SAFC conocido como el registro CAPS que fue constituido por el fórum europeo de anticuerpos

antifosfolípidos en el año 2000⁽⁷⁾. Este registro internacional recolecta los datos clínicos, de laboratorio y terapéuticos de todos los casos reportados del SAFC. A partir del año 2003 se publican los criterios de clasificación de SAFC (tabla # 1) y algoritmos de tratamiento; el primer paso de la terapia de esta complicación potencialmente devastadora es la identificación y tratamiento de la condición precipitante, posteriormente combinación de anticoagulación y glucocorticoides más plasmaféresis y/o inmunoglobulina endovenosa contra aPL y SIRS. Este algoritmo inicial de tratamiento logró disminuir la mortalidad de 53% a 33% en los pacientes diagnosticados antes del 2001; entre el 2001 y 2005 , gracias al registro CAPS se han podido identificar pacientes refractarios a tratamiento que mueren a pesar de la primera línea terapéutica o aquellos que sufren de episodios recurrentes, por lo que se han ensayado otras líneas de tratamientos entre ellas terapia biológica.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con SAFC y más del 88% de los pacientes pediátricos se presentan con el evento catastrófico como la primera manifestación del SAF⁽⁸⁾. Los pacientes con SAFC también pueden presentar trombocitopenia y anemia hemolítica, así que para aquellos pacientes, sin diagnóstico previo de SAF, es importante distinguir entre SAFC y desórdenes no relacionados con SAF pero suele ser difícil y este punto será el centro de la disertación.

Tabla 1. Criterios de Clasificación del Síndrome Antifosfolípido Catastrófico

1. Evidencia de afectación de tres o más órganos, sistemas y/o tejidos.
 2. Desarrollo de manifestaciones simultáneas o en menos de 1 semana.
 3. Confirmación por histología de oclusión de pequeños vasos.
 4. Presencia de anticuerpos antifosfolípidos.
- Síndrome antifosfolípido catastrófico.
- Todos los criterios presentes.
- Síndrome antifosfolípido probable.
- Presencia de los 4 criterios, pero solo 2 órganos, sistemas o tejidos afectados.
 - Ausencia de confirmación de laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos.
 - Criterios 1,2 y 4.
 - Criterios 1,3 y 4 y desarrollo de un tercer evento más allá de 1 semana pero antes del mes, pese al tratamiento anticoagulante.

Fisiopatología

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas (Ig) y están dirigidos contra la proteínas plasmáticas fijadoras de fosfolípidos como la β -2 glicoproteína I (un inhibidor natural de la coagulación y de la activación plaquetaria), protrombina, anexina V, PS, PC. Como consecuencia de un daño inicial se expondrían los fosfolípidos aniónicos en la superficie celular, las proteínas fijadoras, como la β -2 glicoproteína I que reconoce a estos fosfolípidos y se une a ellos. Si existen anticuerpos anti β -2 glicoproteína I, se unirán a este complejo, induciendo la activación de la célula con liberación de factor de necrosis tumoral (FNT), moléculas de adhesión, IL-8, C3b y C5a, entre otros. Además, otro mecanismo incluye la activación de leucocitos y plaquetas aumentando la adhesión al endotelio vascular, promoviendo microtrombosis y favoreciendo la liberación de proteasas y radicales libres. La oclusión vascular múltiple desencadena necrosis tisular con excesiva liberación de citoquinas que conduce a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Además los anticuerpos pueden interferir con diferentes factores de coagulación (como factor V y VIII), causando aumento en la producción de trombina. Un marcador presente es la ferritina que se encuentra elevada en el 71% de los pacientes con SAFC y podría ejercer un rol en la patogenia del SAF y como marcador de seguimiento en el SAFC⁽⁹⁾.

Kitchen postula que la oclusión vascular, sirve de gatillo a la trombosis adicional (tormenta trombótica) que genera aumento de la trombina y disminución de la fibrinólisis por aumento del PAI-1⁽¹⁰⁾. Asherson plantea el mimetismo molecular, donde los anticuerpos anti β -2 glicoproteína I se unen a la β -2 glicoproteína I de la célula endotelial generando un estado procoagulante y además ciertos virus y bacterias tienen una secuencia de aminoácidos similar a la β -2 glicoproteína I y esto favorece la síntesis de más anticuerpos.

Diagnósticos diferenciales

Los síndromes trombóticos catastróficos se caracterizan por un rápido comienzo de múltiples oclusiones trombóticas que afectan, como ya se dijo, múltiples lechos vasculares. Los pacientes pueden tener

múltiples eventos en la presentación o desarrollarlos rápidamente en días o semanas. Varios desórdenes pueden tener esta presentación, incluyendo SAFC, presentaciones atípicas de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), trombocitopenia inducida por heparina (TIH), síndrome de Trousseau, síndrome HELLP. Los pacientes pueden presentarse con múltiples eventos trombóticos sin desorden protrombotico asociado o conocido (**Tabla 2**). El algoritmo diagnóstico debe ser rápido para determinar si hay alguna de estas entidades ya que el manejo terapéutico está dirigido a la patología subyacente. Con excepción de la presentación atípica de la PTT que se trata con recambio plasmático, la anticoagulación es la intervención terapéutica más importante.

Purpura trombocitopénica trombótica atípica

Típicamente estos pacientes presentan esquistocitos, trombocitopenia y daño a órganos secundario a trombosis arteriolar y capilar. En general hay obstrucciones macrovasculares como accidente cerebrovascular tromboembólico y síndromes coronarios agudos^(12,13). Algunos pacientes no exhiben los hallazgos característicos de laboratorio de microangiopatía trombótica inicialmente y lo desarrollan días a semanas después de la presentación inicial. Aproximadamente 2/3 de estos pacientes tiene una PTT previamente diagnosticada o microangiopatía trombótica. Ocasionalmente los pacientes con LES se pueden presentar con PTT. que puede ser similar al SAFC, pero el tratamiento difiere, ya que en estos pacientes no se inicia terapia anticoagulante. En general el patrón de trombosis y hallazgos de laboratorio ayudan a distinguir la PTT del SAFC.

Trombocitopenia inducida por heparina y trombosis

La TIH es un desorden autoinmune protrombótico y transitorio causado por anticuerpos que se unen al complejo factor plaquetario 4 / heparina o heparina de bajo peso molecular⁽¹⁴⁾. Las complicaciones trombóticas en pacientes con TIH afectan típicamente los grandes vasos y más frecuentemente ocurre el tromboembolismo venoso. Son poco comunes múltiples eventos trombóticos, los casos severos se pueden complicar con CID y adicionalmente estos pacientes tratados con warfarina pueden desarrollar necrosis en la piel inducida por

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

Tabla 2. Comparación de los desórdenes tromboembólicos catastróficos

	SAFC	PTT atípica	Trombosis asociada a cáncer	TIH retardada o espontánea	Trombosis catastrófica idiopática
Eventos típicos precipitantes / condiciones clínicas	Infección, cirugía, trauma, embarazo	Pancreatitis, cirugía, infección embarazo	Cáncer (conocido o no a la presentación)	Cirugía, infecciones, exposición a heparina reciente	Infección, cirugía, trauma, embarazo
Fenotipo trombótico	Eventos microvasculares dominantes, oclusiones de vasos largos.	Eventos arteriales pueden preceder a los hallazgos hematológicos	Trombosis venosa superficial y profunda, trombosis arteriales	Eventos trombóticos arteriales y venosos	Arteriales, venosos y eventos microvasculares
Hallazgos de laboratorio	Anticoagulante lúpico. Ac anti β -2 glicoproteína I AC anticardiolipina.	Disminución de los niveles del ADAMTS 13, esquistocitos, trombocitopenia.	Asociación con CID, pueden estar presente marcadores específicos de cáncer.	Ac anti heparina/FP4	No hay pruebas diagnósticas específicas.
Terapia primaria	Anticoagulación, plasmaféresis, corticoesteroides	Plasmaféresis	Anticoagulación, especialmente HBPM	Anticoagulación con agentes no heparínicos	Anticoagulación.
Alternativa y terapias adicionales	Ciclofosfamida, Rituximab, Inmunoglobulina.	Inmunosupresión	Tratamiento oncológico	Plasmaféresis para TIH refractaria	Terapia antiplaquetaria.

heparina y/o gangrena venosa debido a oclusiones microvasculares secundaria a deficiencia adquirida de proteína C^(15,16).

Recientemente se han descrito reportes de pacientes con una entidad referida como TIH espontánea^(17,18). Estos pacientes se presentaron con eventos tromboembólicos venosos y/o arteriales y podían estar trombocitopénicos en el momento de la presentación o desarrollarla rápidamente, una vez que se inicia la heparina para el tratamiento de la trombosis⁽¹⁹⁾. En estos pacientes se reportaron eventos previos como procedimientos quirúrgicos o infecciones (sin exposición evidente a heparina). La determinación de anticuerpos factor plaquetario 4 (FP4)/ heparina son positivos⁽²⁰⁾. Muchos de estos pacientes tienen anticuerpos capaces de activar plaquetas en ausencia de heparina exógena, pero la activación plaquetaria se suprime con exceso de heparina, consistente con anticuerpos dependientes de heparina. El pilar del tratamiento es omitir toda la exposición a heparina y comenzar anticoagulación parenteral con un agente diferente a la heparina. Aun en los pacientes con trombocitopenia severa se puede iniciar el anticoagulante⁽²¹⁾.

Trombosis asociada a cáncer

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo incrementado de TEV así como mayor probabilidad de eventos trombóticos recurrentes a pesar de tratamiento adecuado^(22,23).

En general no se presentan con eventos de fenotipo catastrófico. El síndrome de Trousseau, sin embargo, puede ser más agresivo, caracterizado por eventos trombóticos migratorios en asociación con enfermedad maligna subyacente⁽²⁴⁾. Los eventos trombóticos pueden afectar venas superficiales y profundas o a la circulación arterial y pueden estar asociados con endocarditis trombótica no bacteriana y CID que puede complicar la terapia anticoagulante. El tratamiento consiste en heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Los pacientes con múltiples eventos se pueden beneficiar de un incremento de la dosis midiendo los niveles de anti-factor Xa para dirigir la terapia. La warfarina en general es inefectiva en el síndrome de Trousseau⁽²⁵⁾. El rivaroxaban también se ha asociado con gangrena venosa de las extremidades en pacientes con trombosis aguda asociada a cáncer⁽²⁶⁾.

El 9% de los pacientes del reporte CAPS tenían cáncer y el SAFC en estos pacientes se trata de igual forma con anticoagulación, esteroides y recambio plasmático.

Otras condiciones

Se han descrito eventos trombóticos catastróficos en pacientes con síndrome hipereosinofílico idiopático^(27,28), enfermedad de Kimura⁽²⁹⁾, enfermedad inflamatoria intestinal⁽³⁰⁾ y enfermedad de Behcet⁽³¹⁾.

Tromboembolismo catastrófico idiopático

Un pequeño grupo de pacientes que se presentan con múltiples eventos trombóticos no tienen ninguno de los desórdenes anteriores. Las complicaciones trombóticas incluyen eventos arteriales y periféricos presentándose como una tormenta trombótica.

Aproximación diagnóstica del paciente que se presenta con trombosis catastrófica

La evaluación diagnóstica de un paciente que se presenta con eventos trombóticos multifocales o rápidamente progresivos es la siguiente:

Historia: síntomas asociados al evento trombótico agudo, tiempo, localización progresión, eventos trombóticos previos, presencia de AC específicos o historia de PTT, factores precipitantes, enfermedades recientes, procedimientos, trauma menor, cambios en medicación, uso reciente de heparina, uso de anticonceptivos orales (ACO), posibilidad de embarazo, embarazo, presencia de HTA, proteinuria. Historia personal o familiar de trombosis. De esta manera decidir si se debe considerar la búsqueda de una enfermedad subyacente maligna o reumatológica.

Examen físico: localización y extensión de los eventos trombóticos para la decisión de los estudios de imagen, necesidad de intervención urgente, identificación de adenopatías, organomegalias e ictericia que sugieran una enfermedad neoplásica.

Laboratorio:

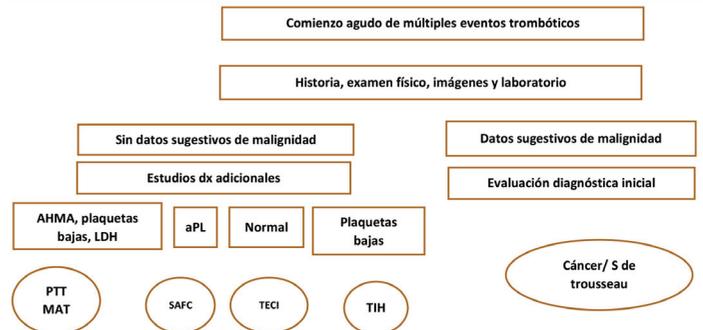
- Hematología: identificar la presencia de anemia y el tipo de la misma con FSP.
- Plaquetas: La trombocitopenia puede estar presente en cualquiera de estas con-

diciones pero su combinación con esquistocitos y elevación de la LDH van a favor de microangiopatía trombótica. EL SAFC puede tener evidencias al laboratorio de proceso microangiopático, pero sin historia de SAF o LES el paciente con SAFC puede ser similar a un paciente con PTT. La trombocitopenia aislada en la presentación inicial puede verse en paciente con TIH espontánea o retardada, pero pueden también presentarse con plaquetas normales que caen rápidamente con el inicio de la terapia con heparina.

- Tiempos de coagulación: La prolongación del PPTa puede sugerir la presencia de anticoagulante lúpico en mas del 80% de los pacientes con SAFC.
- Elevación del PT y PPTa pueden sugerir CID.
- Estudios adicionales:
 - Nivel de ADAMTS 3 (típicamente bajos en PTT, debe ser enviado antes del inicio de la plasmaféresis.
 - Anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, títulos de anti β -2 glicoproteína I.
 - Anticuerpos anti FP4/ heparina.

Sin embargo, la decisión de anticoagulación no debe esperar por estos resultados ya que el retraso en la decisión puede ser fatal (**Figura 1**), **Tabla 3**.

Figura 1. Aproximación diagnóstica del paciente con trombosis catastrófica.



AHMA: anemia hemolítica microangiopática. aPL: anticuerpos antifosfolípidos. PTT: púrpura trombocitopénica trombótica. MAT: microangiopatía trombótica. SAFC: síndrome antifosfolípido catastrófico. TEIC: tromboembolismo catastrófico idiopático. TIH: trombocitopenia inducida por heparina.

Blood 2015; 126(11): 1285-1293

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales

	SAFC	PTT	HIT	CID
Mecanismo trombótico	Mediato por Ac	Ac o ausencia Enzimática	Ac anti F4P,IL-6	Sepsis Ca. Inducido por dg Etc.
Target Atg	B2.GP1 anexina V, FII	Metalloproteasa	F4P-heparina	
Sitio de Trombosis	Microvasculatura	Microvasculatura	Trombosis venosa o arterial	Microvasculatura TVP o Tr arterial
Esquistocitos	+/-	++/+++	raro	+/-
Plaquetas (PL) y Factores	Consumo +/-	PL consumo	PL consumo	Consumo de todo
PDF	-	-	-	+++
aCL/ac anti B2-GP1	++/+++	+/-	-	+/-

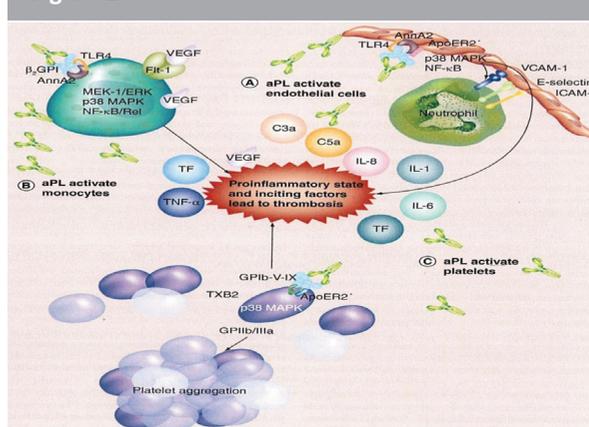
Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). Best Practice and Research. Clinical Rheumatology. 2012; 26: 535-541.

Manejo terapéutico de los pacientes que se presentan con trombosis catastrófica

Gracias al reconocimiento de los componentes del mecanismo de trombosis en el SAF se han podido elaborar diferentes estrategias para inhibir el efecto de los aPL en distintos niveles de acción. Resumiendo brevemente (**figura 2**), la membrana celular está compuesta por fosfolípidos neutros (fosfatidilcolina) y negativos (fosfatidilserina) que migran a la capa externa durante la activación o apoptosis de plaquetas y células endoteliales. La B2 GPI normalmente se une a fosfatidilserina por receptores como anexina A2 o receptores tipo Toll (TLR), inhibiendo la activación de la cascada de la coagulación de las células endoteliales. Los aPL se unen a B2GPI, interfiriendo con su función y activando el complemento, induciendo la expresión de C5a que a su vez induce la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1), de citoquinas (IL-1, IL-6, IL8) y de factor tisular. También se activan monocitos, polimorfonucleares (PMN) y plaquetas, lo que resulta en la liberación de mediadores proinflamatorios y generación de un estado protrombótico. Además, actualmente se sabe que p 38 MAPK (proteínquinasa mitogénica activada) y el factor nuclear KB (factor de transcripción fundamental en procesos de activación, proliferación) tienen un rol importante en la cascada de señales intracelulares que llevan a la activación y adhesión de plaquetas, aumento de la expresión de FT y liberación de citoquinas⁽³²⁾.

Para los pacientes que se presentan con múltiples eventos trombóticos, el primer lugar del tratamiento lo ocupa la anticoagulación ininterrumpida, en segun-

Figura 2.



Willis et al. Int J Clin Rheumatol 2014;9:41-57

do lugar las terapias adicionales como plasmaféresis o agentes inmunomoduladores cuyo blanco es la disminución de la cascada de citoquinas que deben ser instaurados prontamente si se sospecha SAFC o PTT y en tercer lugar el monitoreo continuo de respuesta al tratamiento y de aparición de complicaciones.

Terapia antitrombótica

La importancia de la anticoagulación continua viene dada por las complicaciones trombóticas que se suscitan al omitir la misma, incluso en un período muy breve. Sin embargo, en estos pacientes pueden presentarse varios escenarios que limitarían por lo menos el uso de la primera opción terapéutica en este contexto: la heparina no fraccionada (por la facilidad de titular la dosis, la administración y la forma de revertir su acción ante una grave complicación hemorrágica): (**Tabla 3**).

Tabla 3. Terapia antitrombótica

<ul style="list-style-type: none"> • Paciente con PTTa normal, PT normal y plaquetas normales. Se inicia heparina no fraccionada (HNF) <ul style="list-style-type: none"> • Meta del PTT a alcanzada. Seguimiento del PTTa, plaquetas y curso clínico. • No se alcanza la meta. <ul style="list-style-type: none"> - Se chequea nivel de anti-factor Xa, factor VIII, niveles de fibrinógeno, antitrombina (para evaluar deficiencia adquirida) y considerar suplemento si esta baja. - Se aumenta dosis de HNF o se consideran alternativas: heparinas de bajo peso molecular (HBPM), argatroban, bivalirudina. • Desarrolla trombocitopenia. <ul style="list-style-type: none"> - Se evalúa para CID. - Frotis de sangre periférica para evaluar anemia hemolítica microangiopática (AHMA). - Se solicita anticuerpos anti FP4/heparina (chequeando para TIH) y considerar otra alternativa. • Nuevo evento trombotico. Rechequear PTTa y anti-factor Xa. Cambio de terapéutica, considerar plasmaféresis e inmunomoduladores.
<ul style="list-style-type: none"> • Paciente con un PPTa a basal prolongado, plaquetas normales y PT normal. <ul style="list-style-type: none"> • Resultados consistentes o sugestivos de anticoagulante lúpico. Solicitar anticuerpos antifosfolípidos. Inicio de HNF utilizando niveles de anti factor Xa para ajustar la dosis de heparina o utilizar HBPM o fondaparinux. • Resultados sugestivos de deficiencia de factores o consumo de factores. Evaluar el riesgo hemorrágico, si este es excesivo considerar medidas mecánicas.
<ul style="list-style-type: none"> • PT y PTT a normal y plaquetas bajas: <ul style="list-style-type: none"> • Resultados consistentes con AHMA. Revisar anticuerpos antifosfolípidos y ADAMTS 13. <ul style="list-style-type: none"> - Si se considera PTT inicio de plasmaféresis, esteroides , Rituximab. - Si se sospecha SAFC, inicio de terapia anticoagulante, esteroides, plasmaféresis y/o inmunoglobulinas. • Trombocitopenia aislada sin ningún otro hallazgo. <ul style="list-style-type: none"> - Si la trombocitopenia es nueva solicitar anticuerpos anti FP4/heparina e iniciar terapia anticoagulante con anticoagulantes de blanco específico.
<ul style="list-style-type: none"> • PT y PTTa prolongado y plaquetas bajas. <ul style="list-style-type: none"> • Resultados consistentes con CID. <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar el riesgo de hemorragias. - Seguimiento de laboratorio. - Iniciar la terapia anticoagulante tan pronto sea posible y chequear niveles de anti factor Xa.

La anticoagulación con heparina no solo inhibe la generación del trombo por inhibición de la trombina; también promueve la fibrinólisis del trombo⁽³³⁾. La administración de heparina inhibe la unión de los anticuerpos antifosfolípidos a su blanco en la superficie de la célula e inhibe la activación del complemento⁽³⁴⁾.

Alcanzar en forma rápida la anticoagulación en estos pacientes es un punto crucial. En ciertas situaciones los pacientes requieren dosis inusualmente altas de heparina para conseguir un PTTa terapéutico, fenómeno referido como resistencia a la heparina (mayor de 25 unidades /kg por hora)⁽³⁵⁾. Varios mecanismos han sido identificados en este fenómeno, incluyendo altos niveles de factor VIII, fibrinógeno y otros reactantes de fase aguda que se unen a

la heparina y disminución de los niveles de anti-trombina. La medición de los niveles de anti-factor Xa puede ayudar al manejo el paciente.

La terapia trombolítica debe considerarse en pacientes con embolismo pulmonar masivo o en trombosis venosa extensa igualmente en aquellos pacientes con ACV isquémico agudo o trombosis arteriales.

La terapia antiplaquetaria debe usarse en conjunto con la anticoagulante en pacientes con eventos arteriales.

Terapia inmunomoduladora

Los inmunosupresores y la inmunoglobulina endovenosa actúan principalmente en el control de

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

la inflamación. Los glucocorticoides (GC) y la Ciclofosfamida son los más comúnmente utilizados. Los GC inhiben el factor nuclear (FN) – kB mediador del respuesta inflamatoria sistémica (RIS). La dosis usual es de 1 gramo de metilprednisolona diaria por 3 a 5 dosis, sin embargo ellos solos no mejoraron los desenlaces en el registro “CAPS”.

La Ciclofosfamida bloquea la producción del DNA en las células inmunes, previene de esta forma que se dividan y provoca la muerte celular; produce la proliferación de células T efectoras, suprime la actividad de las células TH1 ayudadoras e incrementa la respuesta de las células ayudadoras TH2; sin embargo el inicio de acción y la mejoría puede tomar varias semanas por lo que se inician los glucocorticoides. Existen otros inmunosupresores descritos en reportes de casos en SAFC: azatioprina, ciclosporina y mofetil micofenolato.

En cuanto a la inmunoglobulina, su actividad inmunomoduladora se basa fundamentalmente en la modulación de la expresión de los receptores Fc, según el tipo celular y el estado de receptividad de la célula. Se pueden dividir los efectos biológicos en aquellos dependientes de la porción FC, de los dependientes de la porción Fab y en los dependientes de ambas⁽³⁶⁾.

• Efectos dependientes de Fc:

a) Bloqueo o saturación funcional de los receptores FC. Los receptores Fc contribuyen a la eliminación por parte de los fagocitos de las moléculas o células que son opsonizadas por la IgG, la Inmunoglobulina endovenosa satura los receptores bloqueando la fagocitosis.

b) Inhibición del sistema de complemento: la capacidad de unión de la Ig a los fragmentos C3b y C4b del complemento en una función específica de la región Fc de las moléculas de isotipo IgG; esta función previene el depósito de fragmentos activos de C3 y C4 en los tejidos lo que llevaría al bloqueo de la formación de enzima convertasa C5, previniendo de este modo el daño tisular mediado por complemento.

c) Expansión de linfocitos TCD4 reguladores: estos desempeñan un papel central en el inicio y mantenimiento de la respuesta inmunológica específica de antígeno. La Inmunoglobulina puede suprimir la proliferación de los linfocitos T y la producción de citoquina^(37,38).

d) Disminución del número de monocitos CD14+ CD16++. Estos son capaces de producir citoquinas proinflamatorias como FNT y IL-12.

• Efectos dependientes del Fab:

- Bloqueo de los fragmentos C3a y C5a.
- Neutralización de autoanticuerpos y/o inhibición de la producción de estos.
- Activación o bloqueo funcional del receptor de muerte Fas (CD95).

• Efectos dependientes de Fc y Fab:

- Supresión de la producción de citoquinas, inductora de antagonistas de estas y modulación de moléculas de adhesión.

Se usa a razón de 0,4g/ kg/día por 5 días y debe ser administrado después del último día de la plasmáfesis para evitar ser removido. La inmunoglobulina es bien tolerada, pero se debe tener cuidado con las trombosis, particularmente en aquellos pacientes en las que se ha suspendido por sangramiento⁽³⁹⁾.

La plasmáfesis está indicada en pacientes con SAFC y es, además, el tratamiento principal en pacientes con PTT. Por ello en aquellos pacientes con SAFC, y que exhiben presentación parecida a la PTT se debe iniciar anticoagulación y plasmáfesis. Se recomienda tomar la muestra para determinación de ADAMTS 13 previo a iniciar el re-cambio plasmático. La decisión de cuantas aféresis deben realizarse dependerá de la respuesta clínica (normalización de las plaquetas, ausencia de esquistocitos).

Agentes biológicos

En humanos, solo se han estudiado dos agentes biológicos para SAFC, Rituximab y eculizumab. Se ha propuesto que las células B están involucradas en las manifestaciones clínicas del SAF; ellas son necesarias para el inicio de tratamiento de

enfermedades relacionadas con autoanticuerpos, como productoras de autoanticuerpos, moduladoras de señales y presentadoras de autoantígenos. Desafortunadamente las series estudiadas son muy pequeñas. Por lo menos 14 estudios se han realizado con Rituximab; sin embargo solo 4 estudios son revisiones sistemáticas⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal contra CD20, un antígeno de superficie expresado por las células B. Está aprobado para el tratamiento de linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario, en artritis reumatoide, casos severos o refractarios de LES y vasculitis ANCA +.

Las bases racionales para el uso de rituximab en SAFC son:

- 1- Inducción de la muerte de células B a través de su unión con el marcador de superficie CD20.
- 2- Hay tres mecanismos descritos para esta muerte celular:
 - a. Citotoxicidad dependiente del complemento que envuelve c1q.
 - b. Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo, que actúa a través de reclutamiento de macrófagos, natural killer y células t citotóxicas.
 - c. Apoptosis inducida directamente a través de la unión del Rituximab con el CD20.

Dada la evidencia del papel de las células B en la generación de anticuerpos aPL, el Rituximab pudiera disminuir los títulos y así el riesgo trombótico en estos pacientes; sin embargo los estudios clínicos son contradictorios en cuanto a disminución de estos anticuerpos. Un estudio reciente de Erkan y cols, demostró que el Rituximab fue efectivo en controlar la trombocitopenia y las úlceras en piel, pero sin cambios sustanciales en el perfil de anticuerpos aPL después de 12 meses de seguimiento; los autores sugieren que la mejoría pudo deberse al bloqueo de las funciones efectoras de las células B independientemente de la producción de anticuerpos. Por otra parte, un reporte de Faillace y De Carvalho del 2012 habla de la potencial generación de aPL por Rituximab, lo cual merece atención.

A pesar de esto, el Rituximab parece ser una alternativa terapéutica atractiva en SAFC, mediante la reducción del número de células B pues puede disminuir ambos: títulos de aPL y la producción de ferritina, así como las citoquinas como factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-2, IL-6 que pueden ser responsables de algunas características clínicas del SAFC⁽⁴⁴⁾.

La última publicación del registro CAPS reporta solo 20 pacientes tratados con Rituximab: de ellos 10 fueron publicados y 10 fueron comunicaciones personales. Treinta y tres por ciento (33%) tenían SAFC como primera manifestación y 55% tenían el diagnóstico de antifosfolípido primario. El tratamiento prescrito fue anticoagulación (100%), glucocorticoides (85%), inmunoglobulinas (80%), plasmaféresis (65%) y ciclofosfamida (20%). De los que recibieron Rituximab, esta fue la primera línea de tratamiento en el 40%, y la razón fue la severidad o asociación con linfoma; en el otro 60% fue la segunda línea de tratamiento basado en pobre respuesta al régimen inicial o recaída. El 80% de los pacientes (16) se recuperaron del episodio agudo del SAFC y 20% (4) murieron.

El Eculizumab ha sido estudiado para prevenir recaídas, es un anticuerpo monoclonal contra C5 que bloquea complemento en la microvasculatura. Hasta el momento hay 5 estudios usando régimen para recaídas en síndrome antifosfolípido (SAF) y antifosfolípido catastrófico en pacientes sometidos a trasplante renal⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾.

Hay muchas preguntas aun sin responder; no está claro si el rituximab debe usarse como primera o segunda línea, quizá identificando pacientes con factores de riesgo incrementado, especialmente aquellos con anemia hemolítica microangiopática. Adicionalmente el Rituximab tiene papel importante en los casos de recaídas. Hay reportes de casos raros de manifestaciones hemorrágicas como hemorragia difusa alveolar donde la anticoagulación está contraindicada y en estos casos hay evidencia de que el Rituximab actúa en estos casos y pudiera ser una indicación para su uso⁽⁵⁰⁾. En conclusión, el Rituximab es seguro en SAF y SAFC, con un efecto variable en los anticuerpos antifosfolípidos.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

Puede tener un papel en el tratamiento del SAFC especialmente en casos refractarios y de recaídas. Por la baja prevalencia de SAFC es difícil la realización de un ensayo clínico controlado y hay limitación en la información en cuanto al uso de otros biológicos en este contexto.

En resumen:

1. Pensar en SAFC en un paciente con severa alteración multiorgánica con hallazgos de trombosis y de anemia hemolítica microangiopática.
2. Una marca para el diagnóstico diferencial son los altos títulos de anticuerpos antifosfolípidos pero sin embargo debe ser tomado en cuenta el contexto clínico.
3. Determinación de anticuerpos contra FP4/heparina, fibrinógeno, actividad ADAMTS-13 y autoanticuerpos ADAMTS-13 son de utilidad en diagnósticos diferenciales.
4. La biopsia no se requiere para diagnóstico, sin embargo es de mucha utilidad.
5. Con respecto al tratamiento:
 - a. El pilar del tratamiento: anticoagulación (AC) + glucocorticoides (GC).
 - b. Terapia triple: AC+ GC + plasmaféresis (PF) y/o inmunoglobulina (Ig)
 - c. Tetraterapia : AC + GC + PF y/o IG + ciclofosfamida para pacientes con LES u otra enfermedad inmune
6. El Rituximab puede tener un papel como terapia conjunta en pacientes con factores de riesgo especialmente con anemia hemolítica microangiopática.
7. El Rituximab puede tener un papel como terapia de segunda línea en pacientes refractarios a terapia triple standard.
8. El Rituximab puede ser una alternativa adyuvante en pacientes con SAFC con contraindicación de anticoagulación.

Ejemplo de Casos Clínicos

Caso 1.

Femenino 33 años con dx de LES, tratada con prednisona y Ciclofosfamida. Fue hospitalizada por fiebre y psicosis; desarrolló Raynaud, livideces, necrosis digital, proctorragia, shock y coma. Al ingreso: plaquetas normales, VSG 139, ANA +, anti DNA -, complemento normal, aCL IgG e IgM a títulos elevados y VDRL + ZEI inferior. Desarrolló trombocitopenia, IRA y esquistocitos en el FSP. TC: imágenes hipodensas en ambos hemisferios. Se le administró prednisona, Ciclofosfamida y aspirina. En la autopsia: trombosis en la microcirculación: en capilares y arteriolas del cerebro, bazo y miocardio, severa colitis y pancreatitis isquémicas y endocarditis trombótica no bacteriana. Además Ca escamoso de cuello uterino con metástasis pleurales, óseas y hepáticas.

Caso 2.

Masculino de 14 años, previamente sano que inició con cefalea, náuseas y vómitos, luego crisis tónico-clónica, todo esto seguido a una lesión menor de rodilla sufrida en un juego de fútbol. Se evidenció en las imágenes: trombosis extensa de seno dural y se inició terapia anticoagulante posterior a lo cual desarrolló CID y trombocitopenia por lo que se omitió anticoagulación. Se solicitaron anticuerpos antifosfolípidos y para descartar TIH, que fueron negativos y se reinició anticoagulación. A pesar del tratamiento, desarrolló edema cerebral y herniación. En la autopsia había émbolos pulmonares bilaterales, oclusión de las iliacas y extensa trombosis venosa intracraneal.

Referencias

1. Giannakopoulos Bill, Krilis Steven. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033-44.
2. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
3. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009;8:998-1005.
4. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19(4):508-512.
5. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine*. 1998;77(3):195-207.
6. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011-1018.
7. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus

- statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-534.
8. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al; Catastrophic Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):157-162.
 9. Agmon-Levin N, Rosário C, Porat Katz BS et al. *Lupus*. 2013; 0: 1-9.
 10. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *American Journal of Medicine*. 1998; 104:381-5.
 11. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7): 654-666.
 12. Idowu M, Reddy P. Atypical thrombotic thrombocytopenic purpura in a middle-aged woman who presented with a recurrent stroke. *Am J Hematol*. 2013;88(3):237-239.
 13. Yu WL, Leung T, Soo Y, Lee J, Wong KS. Thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant small- and large-vessel thrombosis, atypical posterior reversible encephalopathy syndrome and cerebral microbleeds. *Oxf Med Case Reports*. 2015;2015(2):179-182.
 14. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med*. 2010;61:77-90.
 15. Pantula NR, Vedula K. Catastrophic complication following heparin therapy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014;22(9):1096-1098.
 16. Warkentin TE. Agents for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(4):755-775.
 17. Mallik A, Carlson KB, DeSancho MT. A patient with 'spontaneous' heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis after undergoing knee replacement. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(1):73-75.
 18. Okata T, Miyata S, Miyashita F, Maeda T, Toyoda K. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome without any proximate heparin exposure, infection, or inflammatory condition: atypical clinical features with heparin-dependent platelet activating antibodies [published online ahead of print November 10, 2014]. *Platelets*.
 19. Perrin J, Barraud D, Toussaint-Hacquard M, Bollaert PE, Lecompte T. Rapid onset heparin-induced thrombocytopenia (HIT) without history of heparin exposure: a new case of so-called 'spontaneous' HIT. *Thromb Haemost*. 2012; 107(4):795-797.
 20. Warkentin TE, Basciano PA, Knopman J, Bernstein RA. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome: 2 new cases and a proposal for defining this disorder. *Blood*. 2014; 123(23):3651-3654
 21. Perrin J, Barraud D, Toussaint-Hacquard M, Bollaert PE, Lecompte T. Rapid onset heparin-induced thrombocytopenia (HIT) without history of heparin exposure: a new case of so-called 'spontaneous' HIT. *Thromb Haemost*. 2012; 107(4):795-797.
 22. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-722.
 23. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-3488
 24. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-1729.
 25. Warkentin TE, Cook RJ, Sarode R, Sloane DA, Crowther MA. Warfarin-induced venous limb ischemia/gangrene complicating cancer: a novel and clinically distinct syndrome [published online ahead of print May 15, 2015]. *Blood*. 2015;126(4):486-493. doi:10.1182/blood-2015-01-622787
 26. Rosenbaum AN, Yu RC, Rooke TW, Heit JA. Venous gangrene and intravascular coagulation and fibrinolysis in a patient treated with rivaroxaban. *Am J Med*. 2014;127(6):e7-e8.
 27. Todd S, Hemmaway C, Nagy Z. Catastrophic thrombosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol*. 2014;165(4):425.
 28. Park SM, Park JW, Kim SM, et al. A case of hypereosinophilic syndrome presenting with multiorgan infarctions associated with disseminated intravascular coagulation. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(3):161-164.
 29. Liu H, Al-Quran SZ, Lottenberg R. Thrombotic storm in Kimura disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(3):354-357.
 30. Maggi U, Rossi G, Avesani EC, et al. Thrombotic storm in a teenager with previously undiagnosed ulcerative colitis. *Pediatrics*. 2013;131(4): e1288-e1291.
 31. Celik G, Yildirim E, Narci H, Ozulku M. Diffuse thrombosis secondary to Behçet's disease: a case report. *Am J Emerg Med*. 2013;31(12):1723.e1-2.
 32. Erkan D, Lockshin MD. New approaches for managing antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5: 160-70.
 33. Weitz J, Hirsh J, Samama M. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:265S-86S.
 34. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004;10:1222-6.
 35. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(suppl 2):e24S-e43S.
 36. Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, Basta M, Miescher S, Ravetch JV, et al. Intravenous immunoglobulins—understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(Suppl 1):2-13.
 37. MacMillan HF, Lee T, Issekutz AC. Intravenous immunoglobulin G-mediated inhibition of T-cell proliferation reflects an endogenous mechanism by which IgG modulates T-cell activation. *Clin Immunol*. 2009;132:222-33.
 38. Ballou M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:315-23. quiz 324-325
 39. Hartung H-P, Mouthon L, Ahmed R, Jordan S, Laupland KB, Jolles S. Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg)—beyond immunodeficiencies and neurology. *Clin Exp Immunol* 2009(158 Suppl.):23-33.
 40. Youinou P, Renaudineau Y. The antiphospholipid syndrome as a model for B cell-induced autoimmune diseases. *Thromb Res* 2004; 114: 363-9.
 41. Khattri S, Zandman-Goddard G, Peeva E. B-cell directed therapies in antiphospholipid antibody syndrome—new directions based on murine and human data. *Autoimmun Rev* 2012;11:717-22.
 42. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* 2013;12:1985-90.
 43. Kumar D, Roubey RAS. Use of rituximab in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:40-4.
 44. Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2015, Vol. 7(1) 26-30.
 45. Lonze BE, Singer AL, Montgomery R. Eculizumab and renal

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

- transplantation in a patient with CAPS. *N Engl J Med* 2010;362:1744–5.
46. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, Boehlen F, Toso C, Moll S, et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:2523–7.
 47. Velik-Salchner C, Lederer W, Wiedermann F. Eculizumab and renal transplantation in a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome: effect of heparin on complement activation. *Lupus* 2011;20:772.
 48. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, Esposito L, Rabant M, Noël LH, et al. Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. *Am J Transplant* 2013;13:2179–85.
 49. Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, Desai NM, Orandi BJ, Dagher NN, et al. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:459–65.
 50. Scheiman Elazary A, Klahr PP, Hershko AY, Dranitzki Z, Rubinow A, Naparstek Y. Rituximab induces resolution of recurrent diffuse alveolar hemorrhage in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 2012;21:438–40.