

Original

# Síndrome antifosfolípido: espectro clínico, inmunológico y tratamiento

María Teresa Romero de Albrecht<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Clínica Médica. San Lorenzo, Paraguay

## RESUMEN

### Fecha de envío

10/11/2018

### Fecha de aprobación

20/11/2018

### Palabras claves

Síndrome antifosfolípido, clínica, tratamiento

### Autor para

#### correspondencia

Correo electrónico:  
mtromeroalbrecht@gmail.com  
(M. T. Romero de Albrecht)

El Síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por ser un estado de hipercoagulabilidad manifestado por trombosis venosas y/o arteriales, aumento de morbimortalidad materno-fetal y alteraciones hematológicas mediadas por anticuerpos. De estos, los más conocidos son el anticoagulante lúpico (AL), los anticardiolipinas (aCL) y anti B2 Glicoproteína I. Este es un estudio observacional descriptivo de una serie de casos de pacientes con SAF de origen paraguayo. Se han incluido a 25 pacientes (n=25), de los cuales el 92% (23/25) correspondía al sexo femenino, con una edad promedio de 37,8 años. En las manifestaciones clínicas predominaron los eventos de trombosis venosa profunda y los accidentes cerebro vasculares isquémicos. El SAF secundario a enfermedades autoinmunes se objetivó en el 84% (21/25) de los casos, de los cuales 70%, correspondieron al diagnóstico de LES. La mortalidad fue del 8%.

## Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological spectrum and treatment

### ABSTRACT

### Keywords

Antiphospholipid syndrome, clinic, treatment

### Corresponding author

Email:  
mtromeroalbrecht@gmail.com  
(M. T. Romero de Albrecht)

Antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by hypercoagulability, manifested by venous and /or arterial thrombosis, increased maternal and fetal mortality and morbidity, and serological abnormalities mediated by antiphospholipid antibodies. Of these, the best known are lupus anticoagulant (AL), anticardiolipin (aCL) and antiB2 glycoprotein I. This is an observational, descriptive study of a case series of patients with APS from a part of the Paraguayan population. In our population (n=25) we have 92% females and average age was 37,8 years. Deep venous thrombosis (DVT) and ischemic cerebrovascular accidents (CVA) were the predominant clinical manifestations. Secondary APS was present in 84% (21/25) of patients, most of them (70%) corresponding to SLE. Mortality was 8%.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípídico (SAF) es una entidad autoinmune que se caracteriza por la presencia de trombosis (arterial y/o venosa) y/o morbilidad obstétrica (i.e. pérdidas fetales recurrentes, pre-eclampsia y retardo del crecimiento intrauterino) con la presencia de an-

ticuerpos antifosfolípidos (AAF), anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (AC) y la anti-B2glicoproteína I<sup>1,2</sup>.

El SAF es de distribución universal más frecuente en mujeres, en edades entre 20 y 40 años y es actualmen-

te reconocido como una causa mayor de hipercoagulabilidad adquirida. Múltiples estudios han demostrado una baja prevalencia de los AAF en individuos normales, siendo el rango entre 1 al 5% y en personas de tercera edad en un promedio de 12% a los 70 años<sup>3,4</sup>.

El SAF puede manifestarse en pacientes que no tienen clínica ni evidencia analítica de otra enfermedad de base (SAF primario) o asociarse a otras enfermedades autoinmunes (i.e. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, entre otras), a infecciones, neoplasias y al consumo de determinados fármacos, denominándose en este caso como SAF secundario<sup>1,5</sup>.

El cuadro clínico del SAF se caracteriza por la presencia de trombosis arterial, morbilidad del embarazo (principalmente, pérdidas fetales) y trombocitopenia moderada. La afectación de un solo vaso o las múltiples oclusiones vasculares pueden dar lugar a una amplia variedad de presentaciones. La gravedad de la manifestación clínica es variable, pudiendo ir desde un cuadro clínico leve, hasta formas severas que pueden poner en peligro la vida del paciente<sup>3,5</sup>. Debido a esto, se puede manifestar con trombocitopenia, livedo reticularis, lesiones de la válvula cardíaca, anemia hemolítica, epilepsia, úlceras en las piernas, infarto de miocardio y amaurosis fugax, entre otros<sup>3,6,7</sup>.

El diagnóstico de esta entidad se basa en criterios clínicos y analíticos, que han sido modificados a lo largo del tiempo. En el año 1999, en Sapporo Japón, se redactaron unos criterios preliminares para la identificación del SAF, pero esta clasificación no contemplaba ciertas características clínicas y laboratoriales, tales como Livedo Reticularis o Trombocitopenia, las cuales se ha comprobado que se presentan con más frecuencia en estos pacientes. Estos criterios han sido evaluados y han mostrado tener una sensibilidad de 71% y una especificidad del 98%<sup>8</sup>. Posteriormente se realizó un consenso en Sydney en el año 2006, con el objetivo de modificar los criterios previos basados en el avance del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. De esta forma se incluyó a los anticuerpos anti-B2 glicoproteína. Si bien no se agregaron criterios clínicos, si se propuso la presencia de ciertas manifestaciones clínicas como asociadas al SAF como la afectación cardíaca, el livedo reticularis y la trombocitopenia entre otras manifestaciones<sup>5,9,10</sup>.

Actualmente existen pocos datos acerca de esta entidad en población paraguaya, por lo cual el objetivo de este estudio ha sido el describir las manifestaciones clínicas y analíticas de los pacientes con diagnóstico de SAF en un hospital universitario.

## PACIENTES Y MÉTODO

Tipo de estudio: Estudio retrospectivo, de una serie de casos, consecutivos de corte transverso, realizado en pacientes con diagnóstico de egreso de SAF internados en la I, II y III Cátedra de Clínica Médica del Hospital de Clínicas, y pacientes del consultorio externo del Dpto. de Reumatología del Hospital de Clínicas durante el periodo de enero 2001 a junio 2011.

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes que cumplieran con los criterios diagnósticos de SAF<sup>11</sup>.

Metodología: Se registró un gran número de variables clínicas y analíticas (i.e. edad, sexo, procedencia; presencia de trombosis arterial, venosa y de pequeños vasos, asociación con otras patologías de base, manifestaciones clínicas, la presencia de anticuerpos: anticardiolipina, IgG, IgM, TTPA, Anticoagulante lúpico en plasma, VDRL (+) falso, anti B2GP1 isotipos IgG y/o IgM así como la presencia de otros anticuerpos). De forma asociada se registró el número de pacientes fallecidos así como el tratamiento recibido.

Estadística: Se utilizó una estadística descriptiva, con distribución de frecuencias, medidas de tendencia central (moda, mediana, media), medidas de dispersión y Desviación estándar, (DE). El análisis de los datos se realizó con en la planilla Excel.

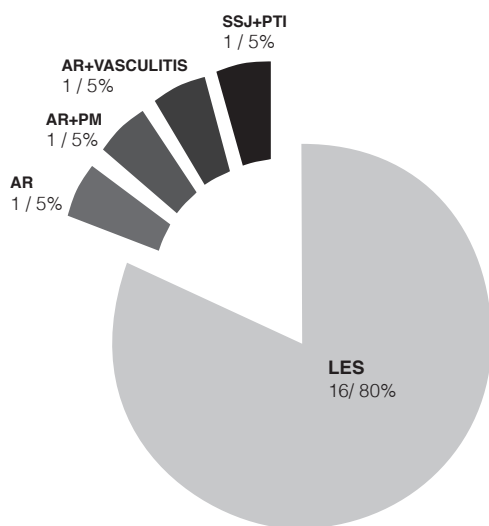
## RESULTADOS

Se incluyeron a 25 pacientes (n=25) que cumplían con los criterios diagnósticos de SAF, siendo 23 (92%) de sexo femenino con una edad media de 37,8 años. La mayoría de los pacientes eran del interior del país 80% (20 pacientes).

Se objetivó la presencia de 14 eventos trombóticos, de los cuales 10 fueron en territorio venoso, 1 en territorio arterial y 3 se presentaron con trombosis de pequeños vasos.

Se encontraron 20 pacientes con SAF y enfermedades autoinmune asociadas, siendo la más prevalente el lupus eritematoso sistémico (16/20 pacientes (80%)). En la siguiente figura se observa la distribución de las enfermedades asociadas con el diagnóstico de SAF en la población estudiada.

En relación a la determinación de los anticuerpos, se objetivó la siguiente distribución. aCL IgG(+):10 pacientes, aCL IgM(+):10 pacientes, 8 tenían ambos. AL: 4 pacientes, 3 pacientes c/ aCL(+).TTPA prolongado 5



LES: lupus eritematoso sistémico, AR: artritis reumatoide, PM: poli-miositis, SSJ: síndrome de Sjogren, PTI: purpura trombocitopénica idiopática

**Figura 1** Entidades asociadas al diagnóstico de Síndrome antifosfolípido.

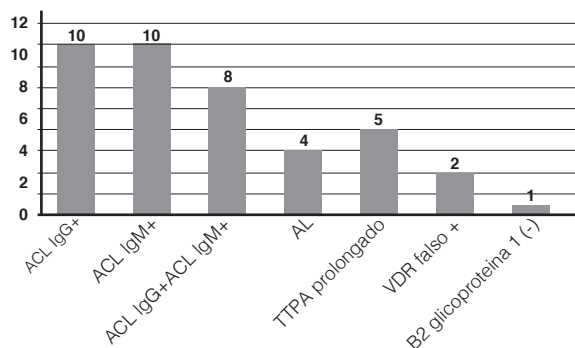
pacientes: 1c/ AL (+), 2 aislada y 2 c/ ACL(+) y AL(+). VDRL falso(+): 2 pac c/ ACL(+), AL(+) y TTPA prolongado presentes. B2 glicoproteína: se realizó en 1 paciente (-).

Las manifestaciones clínicas objetivadas se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1** Distribución de la población según las manifestaciones clínicas.

Localización	Nº casos
<b>SISTEMA NERVIOSO</b>	
Accidente cerebro vascular isquémico	8
Neurorradiculopatía	1
Sx. Símil Esclerosis Múltiple	1
<b>CARDIOVASCULAR</b>	
Trombosis venosa profunda	7
Infarto agudo del miocardio	1
Vegetación valvular	1
Isquemia de miembros inferiores	1
<b>HEMATOLÓGICAS</b>	
Trombocitopenia	2
Anemia Hemolítica	5
<b>CUTÁNEAS</b>	
Livedo Reticularis	1
Úlcera en miembros inferiores	1
Hemorragia Subungueal	1
Isquemia digital	1
<b>PULMONARES</b>	
Síndrome de distres respiratorio	1

Otros anticuerpos determinados fueron: ANA (+) en 21 pacientes, de los cuales 5 tenían AntiDNA+ y con trombocitopenia 2 pacientes y 5 con Test de Coombs directo (+), lo cual correspondió a una anemia hemolítica autoinmune (AHAI).



ACL: anti cardiolipina, AL: anticoagulante lúpico, TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada, VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

**Figura 2** Perfil inmunológico de los pacientes incluidos

En relación a los fallecimientos, se registraron dos casos, un paciente de 17 y otra de 22 años por shock séptico y falla multi-orgánica respectivamente.

En relación al tratamiento recibido se constató el uso de anticoagulantes orales (ACO) en 19 pacientes, ácido acetilsalicílico en 9 pacientes y heparina de bajo peso molecular en 1 paciente. Recibieron glucocorticoides 22 pacientes (prednisona 16 pacientes, bolos de metilprednisolona 6 pacientes). En relación al tratamiento inmunosupresor se constató el tratamiento con cloroquina/hidroxicloroquina en 16 pacientes, ciclofosfamida en 7 pacientes, azatioprina en 6 pacientes, metotrexate en 3 pacientes, leflunomida en 1 paciente y gamma globulina endovenosa (400mg/Kp/d,5 d.) en 1 paciente.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio de pacientes paraguayos con diagnóstico de SAF, se constató una clara predominancia del sexo femenino con el 92% (23/25) con una media de edad de 37,8 años, de forma coincidente con estudios previos<sup>3</sup>.

De forma interesante, se objetivó en la presente serie de pacientes, que un 80% (20/25 pacientes) de los casos estaban asociados a una enfermedad autoinmune, por lo que requirieron además tratamiento inmunosupresor de acuerdo a la enfermedad de base. Este dato no está en concordancia con lo objetivado en el *Euro-Phospholipid Project*, donde se objetivó que un 53% de los pacientes presentaba un SAF primario. Posiblemente esta diferencia esté relacionada con el diferente número de pacientes analizados y tal vez con el origen europeo de los mismos. Nuevos estudios con un mayor número de pacientes deberán realizarse para poder corroborar estos datos<sup>3</sup>.

En relación a las manifestaciones clínicas, se observó que las manifestaciones más frecuentes fueron el accidente cerebro vascular isquémico y la trombosis venosa profunda. Estos datos están en concordancia con estudios previos donde se ha constatado que tanto la trombosis venosa profunda como el ACV isquémico han sido las manifestaciones más frecuentemente registrados<sup>3</sup>.

Esta revisión de casos de pacientes con SAF de origen paraguayo, ayudará a conocer las características de este síndrome en nuestra población, además de servir como base para futuros estudios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2016;30(1):133-48.
2. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nature reviews Rheumatology*. 2015;11(10):586-96.
3. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):889-93.
4. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis care & research*. 2013;65(11):1869-73.
5. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thrombosis research*. 2017;151 Suppl 1:S43-s7.
6. Alba P, Cuadrado MJ, Khamashta M. Manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido. In: Battagliotti CA BM, Pons-Estel BA, Carreras LO, editor. *Síndrome Antifosfolípido Actualización clínica y terapéutica*. 2002;p.45-59.
7. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *The New England journal of medicine*. 1995;332(15):993-7.
8. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309-11.
9. 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). *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2006;4(2):295-306.
10. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):927-30.
11. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):440-3.