

Síndrome Antifosfolipídico* -clínica y terapéutica-

Dr. Ernesto Cairoli, PhD,

Profesor Agregado de Medicina Interna, Clínica Médica "C",
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital de Clínicas,
Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.



Resumen: la diversidad del síndrome antifosfolipídico (SAF) implica diferentes criterios de clasificación diagnóstica, variantes clínicas y matices terapéuticos.

La expresión clínica de los anticuerpos antifosfolipídicos en el SAF va mucho más allá de lo trombótico, y por tanto se consideran escenarios diferentes como el SAF relacionado con el embarazo (o SAF obstétrico) y el SAF no relacionado con el embarazo, con expresión clínica trombótica y no trombótica. Otros escenarios clínicos del SAF, menos frecuentes, pero igual de importantes son el SAF seronegativo y el SAF catastrófico.

Cada escenario clínico tiene su recomendación y sugerencia terapéutica específica, incluyendo la aspirina y heparina de bajo peso molecular ya sea en dosis de tromboprolifaxis o de anticoagulación, con escasa evidencia en favor del uso de los anticoagulantes orales directos, planteándose también la expectativa del potencial beneficio de la hidroxycloquina, especialmente en el tratamiento del SAF obstétrico.

Abstract: the diversity of the antiphospholipid syndrome implies different criteria of diagnostic classification, clinical variants and therapeutic nuances.

The clinical expression of antiphospholipid antibodies goes further than thrombotic and therefore different scenarios are considered as pregnancy-related and non-pregnancy-related syndrome with clinical thrombotic expression and not thrombotic. Other clinical scenarios of the antiphospholipid syndrome, less frequent but equally important are seronegative and catastrophic syndrome.

Each clinical scenario has its recommendation and specific therapeutic suggestion, including aspirin and low molecular weight heparin, either in doses of thromboprophylaxis or anticoagulation, with little evidence in favor of the use of direct oral anticoagulants, also considering the potential benefit of hydroxychloroquine, especially in the treatment of obstetric antiphospholipid syndrome.

Palabras clave: síndrome antifosfolipídico; anticuerpos antifosfolipídicos; anticardiolipina; anticoagulante lúpico; anti-beta 2 glicoproteína I; enoxaparina; hidroxycloquina; rivaroxabán.

Key words: antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; anticardiolipin; lupus anticoagulant; anti-beta 2 glycoprotein I; enoxaparin; hydroxychloroquine; rivaroxaban

Clínica del SAF: el SAF trombótico y no trombótico

La prevalencia de los anticuerpos antifosfolipídico (APL) en la población general tiene un rango que va de 1-5%, sin embargo solo una minoría desarrolla síndrome antifosfolipídico (SAF). Algunos estudios muestran una incidencia de 5 casos cada 100.000 personas al año y una prevalencia de 40-50 casos cada 100.000 personas⁽¹⁾. El

grupo APS ACTION (*antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international networking*) publicó una revisión de la bibliografía, donde encuentran que los anticuerpos APL están presentes en el 13% de los pacientes con stroke, 11% con infarto agudo de miocardio, 9,5% en pacientes con trombosis venosa profunda y en 6% de las mujeres con morbilidad del embarazo⁽¹⁾.

El estudio clínico de cohorte más significativo en el estudio del SAF, fue realizado en el marco del Euro-Phospholipid Project, coordinado por el Dr. Ricard Cervera del Departamento de Enfermedades Autoinmunes

E-mail: ecairoli@hc.edu.uy

* El presente artículo es la continuación de "Síndrome Antifosfolipídico y escenarios clínicos posibles" publicado en el Volumen N° 49 de *Tendencias en Medicina* en Noviembre de 2016.

Sistémicas, Hospital Clínic, Barcelona, España⁽²⁾. En esta cohorte, 1000 pacientes fueron seguidos durante 10 años (*comenzando en 1999*). El 82% fueron mujeres, caucásicos en el 98.5% de los casos y la edad media al ingreso al estudio fue de 42 años. El 53.1% de los pacientes presentaron SAF primario, 36.2% presentaron SAF asociado a lupus eritematoso sistémico (LES), 5.0% SAF asociado a cuadros lupus-like y 5.7% presentó SAF asociado a otra enfermedad. De los pacientes con SAF primario, solo 3 fueron reclasificados en la evolución como SAF asociado a LES. Los eventos trombóticos venosos más frecuentes constatados al ingreso al estudio fueron trombosis venosa profunda 38.9% y embolia pulmonar 14.1%. De los eventos trombóticos arteriales los más frecuentes fueron stroke 19.8%, accidente isquémico transitorio 11.1% e infarto agudo de miocardio en 5.5%. El seguimiento mostró un 94.7% de supervivencia a 5 años y de 90.7% a 10 años⁽²⁾. En cuanto a las manifestaciones obstétricas, al ingreso del estudio se encontró preeclampsia/eclampsia en 5.2% de casos, pérdida de embarazo precoz (*menor de 10 semanas*) en 35.4%, pérdida de embarazo tardío (*mayor igual a 10 semanas*) 16.9%. En cuanto al curso del embarazo se encontró que los nacidos vivos correspondían a 47.6%, de los cuales 10.6% fueron prematuros y 1.5% con restricción del crecimiento intrauterino⁽²⁾.

El cuadro clínico basado en manifestaciones trombóticas arteriales, venosas y la morbilidad del embarazo queda muy bien representado en el estudio clínico del Euro-Phospholipid Project. No obstante el SAF es capaz de originar trombosis en sitios atípicos. A nivel arterial y venoso se han documentado casos de trombosis en el ojo, infarto esplénico, infarto renal, trombosis de venas renales y trombosis hepáticas, especialmente las venas suprahepáticas, siendo una de las causas más frecuentes de síndrome de Budd-Chiari⁽³⁾.

No obstante es importante hacer énfasis, que la expresión clínica de los anticuerpos antifosfolípidicos en el SAF va mucho más allá de lo trombótico. Un ejemplo de esto, es la presencia de trombocitopenia en 29.6%

y anemia hemolítica autoinmune en 9.7% de los casos respectivamente, siendo entidades frecuentes del SAF, pero de mecanismo patogénico no trombótico⁽²⁾. Por tanto puede considerarse que la expresión clínica del SAF no relacionado con el embarazo, tiene una clínica trombótica y una no trombótica. A su vez, los eventos clínicos referidos como no trombóticos, pueden ser el resultado (*no siempre*) de patología de pequeño vaso, expresándose clínicamente como "no trombóticos", pero teniendo en su base patogénica fenómenos de micro-trombosis (*como por ejemplo puede ocurrir con el deterioro cognitivo o la corea entre otras*)⁽³⁾.

Tal vez lo más frecuente de éste tipo de patologías ocurra a nivel del sistema nervioso central (*no en vano formó parte de la descripción original por Hughes en 1983*). Es necesario recorrer cada uno de los órganos y sistemas para ver la forma de compromiso, sean trombóticas o no trombóticas, de los cuales haremos una breve mención ya que escapa a los objetivos de esta revisión.

Sistema nervioso

Enfermedad cerebro-vascular (*accidente isquémico transitorio, infarto isquémico, trombosis venosa cerebral*), epilepsia, cefalea, corea, esclerosis múltiple-like, neuritis óptica, mielitis transversa, disfunción cognitiva y demencia (*multi-infarto*), siendo menos frecuentes entidades tales como hipertensión intracraneana idiopática, sordera neurosensorial, amnesia global transitoria y encefalopatía posterior reversible (*PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome*). La existencia de migraña asociada a anticuerpos APL cuenta con escasa evidencia científica que la refrende^(4,5).

Piel

Livedo reticularis, úlceras cutáneas, necrosis-gangrena cutánea, vasculitis livedoide, pseudovasculitis, nódulos cutáneos, hemorragias en astilla subungueales, anetoderma⁽⁶⁾.

Criterios de clasificación revisados del SAF

CRITERIOS CLINICOS:

1) Trombosis vascular:

Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido. La trombosis debe ser confirmada y objetivada por un criterio validado (hallazgos inequívocos en estudios de imagen apropiados o anatomopatológicos). En la confirmación anatomopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación de la pared vascular.

2) Morbilidad del embarazo:

- una o más muertes inexplicadas de un feto normoformado durante la semana 10 o más semanas de gestación, con morfología normal documentada por ecografía o por examen directo del feto, o,
- uno o más nacimientos prematuros de un neonato normoformado antes de las 34 semanas de gestación debido a:
 - eclampsia o preeclampsia grave, o
 - insuficiencia placentaria grave, o,
- tres o más abortos consecutivos, espontáneos, inexplicados, antes de las 10 semanas de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales maternas y alteraciones cromosómicas maternas o paternas.

CRITERIOS DE LABORATORIO:

- Anticoagulante lúpico en plasma, presente en dos o más ocasiones separadas entre ellas de 12 semanas, detectado de acuerdo a las guías de la Internacional Society on Thrombosis and Haemostasis.
- Anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG o IgM en suero o plasma, presente en título medio o alto (> 40 GPL o MPL, o mayores al percentil 99), en 2 o más ocasiones, separadas al menos de 12 semanas, determinados por un método de ELISA estandarizado.
- Anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, en título mayor al percentil 99, presentes en 2 o más ocasiones, separadas al menos de 12 semanas, determinados por un método de ELISA estandarizado.

El SAF está presente si se hallan al menos un criterio clínico y uno de laboratorio de los señalados en esta tabla.

Tabla 1

Corazón

Trombosis coronaria (*infarto de miocardio con coronarias anatómicamente normales*), engrosamiento valvular (*mitral y aórtico principalmente*), endocarditis trombótica (*vegetaciones*), trombosis intracardiaca⁽³⁾.

Riñón

Hipertensión arterial (*hipertensión reno-vascular*), trombosis de arteria o vena renal, insuficiencia renal, nefropatía del SAF (*relacionado con microangiopatía trombótica y lesiones vasculares crónicas con trombosis y recanalización*)⁽⁷⁾.

Pulmón

Embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, micro-embolias pulmonares (*micro-TEP*), capilaritis pulmonar, hemorragia alveolar, alveolitis fibrosante⁽⁸⁾.

Manifestaciones hematológicas

Trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune⁽²⁾.

Manifestaciones obstétricas

Abortos recurrentes (*pérdida precoz menor a 10 semanas, sean pérdidas preembriónicas de menos de 6 semanas o embriónicas de 6 a 9 semanas*), muerte fetal (*muerte in utero mayor o igual de 10 semanas*), preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria (*detectada por la presencia de restricción del crecimiento fetal intrauterino, oligohidroamnios*) que requirieron la interrupción de la gestación antes de la semana 34, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, parto prematuro, síndrome HELLP (*hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia*). Además de las complicaciones descritas, las mujeres con anticuerpos APL durante el embarazo tienen mayor riesgo de sufrir trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, stroke y accidentes isquémicos transitorios^(4,9).

SAF y escenarios clínicos posibles

El SAF, tal cual se presenta en los criterios de clasificación, es una única entidad (*Ver tabla 1*). No obstante, existen matices que justifican el abordaje del tema según el fenómeno distintivo ya sea clínico, analítico, evolutivo o de respuesta terapéutica. A nuestro entender, son (*al menos*) siete escenarios, que tienen aspectos diferentes y que desde una perspectiva conceptual y de aprendizaje pueden separarse (*artificialmente*), sabiendo que en la práctica clínica dicho límite puede ser en ocasiones difícil de establecer.

SAF primario

El síndrome antifosfolípido (SAF) primario es aquel donde no hay evidencia clínicas o analíticas de la existencia de una enfermedad subyacente (*especialmente autoinmune*). El SAF primario raramente progresa hacia el lupus eritematoso sistémico (LES). Gomez-Puerta y col siguieron una cohorte de 128 pacientes con SAF primario durante 9 años y el 8% completo criterios diag-

Upostal
Uruguay más cerca



El mejor servicio para empresas

upostal.com.uy

nósticos de LES siendo la presencia del test de Coombs el factor predictor positivo más importante⁽¹⁾.

SAF asociado

El SAF asociado es aquel donde se identifica una enfermedad subyacente, principalmente de tipo autoinmune y dentro de éstas el LES. Los pacientes con LES tienen anticuerpos antifosfolipídicos (APL) detectables entre el 30 y 40% de los casos, pero de éstos, solo la tercera parte desarrolla un evento trombotico. Esto evidencia dos puntos importantes en el SAF asociado a LES: a) que no todos los pacientes con anticuerpos APL y LES desarrollarán una trombosis y b) que en pacientes con LES sin anticuerpos APL, se producen eventos tromboticos asociados a otros factores de riesgo, por lo que la presencia de anticuerpos APL no asegura un evento trombotico y su ausencia tampoco la descarta⁽¹⁰⁾. Además del LES, existen otras enfermedades autoinmunes que en bastante menor proporción pueden presentar SAF asociado tales como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, vasculitis ANCA asociadas, entre otras entidades.

La generación de anticuerpos APL se ve en enfermedades infecciosas (VIH, hepatitis B y C, parvovirus, tuberculosis, lepra, sífilis entre otras), así como en enfermedades neoplásicas ya sea por tumores sólidos (pulmón, colon, útero, próstata, hígado, riñón, ovario, mama), o enfermedades hematológicas (mieloproliferativas, linfoproliferativas, leucemias mieloides y linfoides entre otras). Una característica que aplica más comúnmente a las enfermedades infecciosas, es que el tipo de anticuerpos APL que se producen en este escenario, tienen un perfil de bajo riesgo trombotico (generalmente son de isotipo IgM y en títulos bajos) con la característica adicional de ser intermitentes - transitorios, por lo que se deben aplicar los criterios de prevención de tromboprolifaxis de la población general y en la evolución reiterar la determinación de los anticuerpos APL para verificar su (probable) ausencia⁽¹¹⁾.

SAF obstétrico (SAFO)

El embarazo en la mujer con SAF asociado o no a LES, es un embarazo de alto riesgo y como tal requiere vigilancia rigurosa y estrecha. Este escenario tiene particularidades, más allá de las situaciones que definen al diagnóstico y que se describieron previamente. Vale remarcar otras situaciones clínicas igualmente importantes presentes en la concepción, gestación y puerperio⁽⁹⁾. En mujeres con anticuerpos APL con o sin SAF, los anticonceptivos orales combinados con estrógenos están contraindicados. El uso de anticonceptivos orales conteniendo solo progesterona debe sopesarse cuidadosamente en función del riesgo trombotico de cada paciente. En los casos de fertilización asistida, las mujeres con anticuerpos APL y/o

Cuantificación del riesgo trombotico en pacientes con antifosfolipídicos

GAPSS Global Anti-Phospholipid Syndrome Score (análisis de regresión logística multivariado desarrollado para cálculo del score).

	Coefficiente beta	Puntaje según GAPSS
Dislipemia	1.73	3
Hipertensión arterial	0.54	1
aCL IgG / IgM	2.63	5
Anti-B2GPI IgG / IgM	2.02	4
aPS/PT IgG / IgM	1.78	3
AL	2.35	4

Abreviaturas:

aCL: anticuerpos anticardiolipinas,
anti-B2GPI: anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I;
aPS/PT: anticuerpos anti-complejo fosfatidilserina / protrombina;
AL: anticoagulante lúpico.

Adaptado de Sciascia et al, Rheumatology (Oxford) 2015.

Tabla 2

SAF deben recibir anticoagulación y/o aspirina en dosis bajas. En las mujeres con anticuerpos APL, debe considerarse el alto riesgo de preeclampsia, por lo que debe prescribirse el uso de aspirina en dosis bajas (de preferencia antes de la semana 16) para disminuir el desarrollo de esta complicación⁽¹¹⁾. En los casos de anticuerpos APL con o sin SAF en paciente con LES, el uso de hidroxiquina propio del tratamiento del LES se comportará como agente antitrombotico en el curso de la gestación⁽¹²⁾.

Las mujeres con SAF primario o asociado a LES deben ser monitoreadas con ecografía fetal, especialmente en el tercer trimestre. Una ecografía fetal en el primer trimestre (entre la semana 11-14) y otra ecografía fetal en el segundo trimestre (entre las 20-24 semanas), de preferencia con doppler. En el tercer trimestre, el monitoreo con ecografía debe ser mensual. Se recomienda realizar doppler de la arteria umbilical, arterias uterinas, ductus venoso y arteria cerebral media, especialmente en fetos en quienes se identificó restricción del crecimiento intrauterino previo a la semana 34 de gestación. En casos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino después de la semana 34, debe explorarse además la reducción de la velocidad de crecimiento de la circunferencia abdominal y/o la reducción de la relación cerebro/placenta, como marcadores de peor riesgo perinatal⁽¹¹⁾ (Ver tabla 2).

SAF seronegativo

En ocasiones, los pacientes pueden presentar manifestaciones sugestivas de SAF pero los estudios de anticua-

gulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) o anticuerpos anti beta 2 gp I (aB2GPI) se mantienen negativos de forma persistente. En estos casos se ha sugerido utilizar el término de SAF "seronegativo" (SAF-SN)^(13,14). El uso de dicho término viene de compararlo con situaciones similares tales como la artritis reumatoide "seronegativa" y el LES "seronegativo". Frente a un caso de SAF-SN lo primero a considerar es: 1) que el paciente tenga otra enfermedad trombotica (y por tanto no sea un SAF); 2) que los estudios de laboratorio en la detección de anticuerpos APL fuesen incorrectos o insuficientes; 3) que habiendo tenido un test positivo para antifosfolipídicos, en la evolución los mismos pasaran a ser negativos⁽¹³⁾.

Considerando los argumentos a favor y en contra de la existencia de un SAF-SN y sobre la base de los estudios de laboratorio realizados para identificar la "negatividad o positividad" de la presencia de anticuerpos APL, podemos describir dos situaciones que quedan comprendidas en el SAF-SN:

- SAF-SN en pacientes donde sólo se realizaron los estudios de laboratorio de "tradicionales" o "convencionales", es decir, pruebas negativas persistentes para AL, aCL y aB2GPI.
- SAF-SN en quienes además de realizar los estudios "tradicionales", se realizaron estudios complementarios buscando otros anticuerpos APL, como los descritos en anticuerpos no incluidos en los criterios de clasificación. Este grupo, a su vez admite una subclasificación: aquellos con alguno o algunos de esos marcadores complementarios positivos, donde el término "seronegativo" no sería válido y otro subgrupo, donde a pesar de estudios complementarios adicionales, el paciente persiste negativo para anticuerpos APL, siendo entonces este último subgrupo el "seronegativo auténtico"⁽¹⁵⁾.

El diagnóstico de SAF-SN puede establecerse sobre la base de la existencia de manifestaciones mayores del SAF (trombosis arterial y/o venosa, morbilidad del embarazo), con marcadores "tradicionales" de anticuerpos APL negativos (en dos oportunidades), sumado a la evidencia clínica de dos o más de las siguientes alteraciones:

1. livedo reticularis,
2. fenómeno de Raynaud,
3. migraña,
4. disfunción cognitiva,
5. convulsiones,
6. corea,
7. enfermedad esclerosis múltiple-like,
8. lesiones en la sustancia blanca detectada por resonancia magnética,
9. enfermedad valvular mitral y/o enfermedad valvular aórtica,
10. uno o dos abortos espontáneos de menos de 10 semanas y

11. trombocitopenia menor a 100.000 plaquetas/mm³⁽¹⁶⁾.

SAF refractario

Son pacientes con SAF donde se repiten los eventos tromboticos a pesar del tratamiento (o los niveles del INR son fluctuantes y no aseguran un correcto tratamiento poniendo en riesgo al paciente)⁽¹⁷⁾. Lo primero es verificar el cumplimiento del tratamiento anticoagulante y si se está cumpliendo la dosis definida para llegar al INR objetivo en los casos tratados con warfarina. Una vez verificado esto, los posibles tratamientos a seguir no cuentan con los niveles de evidencia suficientes, por lo que cada situación deberá ser evaluada individualmente analizando riesgos y beneficios.

SAF catastrófico

El SAF catastrófico (SAFCat) representa menos del 1% de todos los casos de SAF y se trata de una situación dramática caracterizada por la trombosis de múltiples pequeños vasos, que puede conducir a la falla multiorgánica, donde el reconocimiento clínico y actuación precoz puede mejorar el pronóstico. En el año 2000 se creó un registro internacional del SAFCat, denominado "CAPS Registry" (por su denominación en inglés Catastrophic Antiphospholipid Syndrome) (<http://infmed.fcrb.es/web/caps>)^(1,3). A la fecha se llevan comunicados 500 casos del registro⁽¹⁸⁾.

La patogenia del SAFCat no es bien comprendida, pero en su base podría existir un mecanismo de activación inf amatoria sistémica por liberación excesiva de citoquinas. Clínicamente se caracteriza por la presencia de eventos tromboticos múltiples a nivel microvascular, con rápida evolución a la falla multiorgánica siendo difícil de diferenciar en sus etapas iniciales de la sepsis. De los 500 casos, 69% eran mujeres, el 40% del total asoció la presencia de una enfermedad autoinmune (75% del total tenían LES). La mortalidad global fue del 37%, pero ascendió al 48% en el subgrupo de pacientes con LES⁽¹⁸⁾.

Existen criterios (preliminares) de clasificación del SAFCat, basados en la presencia de: 1) evidencia de compromiso de 3 o más órganos, sistemas o tejidos; 2) instalación de las manifestaciones de forma simultánea o en un período de tiempo menor a una semana; 3) confirmación histopatológica del fenómeno vaso-oclusivo en al menos un órgano; 4) confirmación de la presencia de anticuerpos APL. En base a estos 4 criterios se podrá considerar al SAFCat como definitivo o probable en función del número de criterios presentes en cada caso. Muchas veces, el paciente queda clasificado como probable, dado que el fallecimiento en la evolución impide obtener dos muestras positivas de anticuerpos APL separadas en el tiempo⁽³⁾.

SAF con negativización de APL en la evolución

Se trata de pacientes con SAF, que meses o años después del diagnóstico, la detección de los anticuerpos APL resulta negativa. No se trata de un SAF-SN, sino que tuvo anticuerpos positivos y tiempo después ya no se detectan.

La importancia de mencionar este escenario, es transmitir el concepto, que luego de confirmada la existencia de un SAF trombótico, la persistencia, intermitencia o desaparición de los anticuerpos APL, al día de hoy, no es una variable a considerar en vistas a suspender el tratamiento anticoagulante. El SAF tiene la particular característica de reiterar la trombosis (*especialmente arterial*) una vez suspendida la anticoagulación en un importante porcentaje de casos, por lo que la recomendación es el mantenimiento del tratamiento anticoagulante de manera indefinida. En los casos de SAF asociado al LES, la recomendación es el mantenimiento de la anticoagulación de por vida. Salvo contadas excepciones, dentro y fuera del LES, los pacientes con historia de SAF trombótico deben mantenerse en tratamiento anticoagulante independientemente de la presencia o ausencia de anticuerpos APL en la evolución.

Tratamiento según el escenario clínico

Recomendaciones generales en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos sin SAF

Estos pacientes entran en categoría de tromboprolifaxis primaria. Se recomienda el estricto control de los factores de riesgo cardiovascular (*especialmente hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo*). En situaciones específicas como en vistas a una cirugía, inmovilización prolongada o puerperio, se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular en dosis de tromboprolifaxis (*por ejemplo enoxaparina 40 mg s/c día*)⁽¹⁷⁾.

Se debe insistir en el abandono del tabaquismo así como asesorar sobre el método anticonceptivo, contraindicando los anticonceptivos orales combinados que contengan estrógenos. En cuanto al uso de dispositivo intrauterino (DIU) de cobre liberador de hormonas como el levonorgestrel, se recomienda considerar su indicación solo si los beneficios de la hormona liberada (*tales como disminuir el sangrado menstrual debido al uso de anticoagulantes*) supera el riesgo de trombosis⁽¹¹⁾. Vale decir que el DIU con levonorgestrel puede ser utilizado sopesando la relación riesgo/beneficio, en pacientes con SAF que se encuentran en tratamiento anticoagulante. La utilización del DIU liberador de levonorgestrel en mujeres con anticuerpos APL positivos pero sin estar bajo tratamiento anticoagulante, cuenta

con menor evidencia científica disponible, por lo que no se puede hacer una recomendación general en cuanto a su indicación.

Pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos con LES pero sin SAF

Estos pacientes entran en categoría de tromboprolifaxis primaria. Además de las recomendaciones previas, en pacientes con LES y presencia de anticuerpos APL con perfil de alto riesgo (*AL o aCL persistente a título medio-alto*), se recomienda el tratamiento con hidroxiquina y el uso de aspirina en dosis baja. Cuando se hace mención a la aspirina en dosis baja, la mayoría de los trabajos (*Low Dose Aspirin - LDA*) hacen referencia a un espectro de dosis que va de 75-100 mg/día.

Pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos sin LES ni SAF

En pacientes con anticuerpos APL, se sugiere la tromboprolifaxis primaria a largo plazo con dosis bajas de aspirina, especialmente en pacientes con perfil de anticuerpos de alto riesgo o presencia de otros factores protrombóticos. Vale decir, la tromboprolifaxis con aspirina no puede ser recomendada a todas las personas que tienen anticuerpos APL detectables; debe indicarse aspirina en aquellos con perfil de alto riesgo, especialmente si se combina con otros factores de riesgo trombótico. Por tanto, la indicación de tromboprolifaxis con aspirina debe ser considerada caso a caso^(3,17).

Pacientes con SAF y primer evento trombótico venoso

Estos pacientes entran en categoría de tromboprolifaxis secundaria. En pacientes con SAF cursando su primer evento trombótico venoso, se recomienda que reciban tratamiento anticoagulante oral (*warfarina*) para lograr un INR objetivo de entre 2-3⁽¹⁷⁾.

Pacientes con SAF y primer evento trombótico arterial

Estos pacientes entran en categoría de tromboprolifaxis secundaria. En pacientes con SAF cursando su primer evento trombótico arterial, se dispone de dos recomendaciones (*ambas sin grado de recomendación debido a la falta de consenso*). La primera opción, es indicar tratamiento anticoagulante oral (*warfarina*) para lograr un INR objetivo mayor de 3 (*se refiere como "INR mayor de 3" sin especificar un límite superior, pero en la práctica clínica el margen de INR es entre 3-4, sin superar ese límite*)^(3,17). La segunda opción es indicar la combinación de aspirina más anticoagulante oral (*warfarina*) para llegar a un INR objetivo de entre 2-3. Esta última opción surge de un trabajo doble ciego, randomizado, que incluyó 20

pacientes en un hospital en Japón, utilizando aspirina en dosis de 100 mg/día⁽¹⁷⁾.

Pacientes con stroke y presencia de ac. antifosfolipídicos de bajo riesgo

En pacientes que sufrieron un primer evento arterial cerebral de origen no cardio-embólico y que no tienen LES asociado, con perfil de anticuerpos APL de bajo riesgo y en asociación a un factor disparador o gatillador reversible, se podría en cada caso considerar el tratamiento con aspirina como único antirombótico. Si bien esta posibilidad existe, el hecho de optar por aspirina como único tratamiento requiere que el paciente con stroke cumpla con: no tener LES, no ser cardioembólico, el perfil de anticuerpos sea de bajo riesgo trombótico y que coexista con una situación desencadenante como pueda ser el uso de anticonceptivos orales^(3,17).

Duración del tratamiento en el SAF primario y asociado

La recomendación en cuanto a la duración del tratamiento del SAF es que se mantenga de forma indefinida. Se menciona una situación de excepción, que es en aquellos pacientes con un primer evento trombótico

venoso, con perfil de anticuerpos antifosfolipídicos de bajo riesgo trombótico y la concomitancia de un factor precipitante transitorio conocido, el tratamiento anticoagulante sea acotado a 3 a 6 meses⁽¹⁷⁾.

Tratamiento del SAF obstétrico

En las mujeres que presentaron SAFO, se sugiere luego del puerperio continuar con tratamiento indefinido con aspirina en dosis bajas, especialmente en aquellas que presentaron perfil de anticuerpos de alto riesgo trombótico y asocian factores de riesgo cardiovascular.

En las mujeres que tienen diagnóstico de SAF basado únicamente en la presencia de morbilidad obstétrica, se recomienda aspirina en dosis baja más heparina de bajo peso molecular en dosis de profilaxis (*por ejemplo enoxaparina s/c 40 mg/día*) o dosis equivalente de heparina no fraccionada⁽⁴⁾.

En las mujeres que tienen diagnóstico de SAF basado en la presencia de eventos trombóticos independientemente de la historia obstétrica, se recomienda aspirina en dosis bajas más heparina de bajo peso molecular en dosis terapéuticas de anticoagulación (*por ejemplo enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas o alternativamente enoxaparina s/c 1.5 mg/kg día*) o dosis equivalentes de heparina no fraccionada, o alternativamente a la enoxaparina puede considerarse el uso de dalteparina^(4,19). En

Edenred

Consulte por planes especiales para empresas de la salud.

Más ventajas

Empresa	Beneficiarios
+14%	+27%
Ahorro de costos laborales (anual mensualizado).	Aumento de poder de compra mensual. Ley 16.713.
	+9 PUNTOS
	Devolución de IVA Ley 17.934

Descargá la App EdenredUY www.edenred.com.uy | 2408 80 80

Ticket Alimentación Edenred Ticket Restaurant Edenred

casos donde la paciente ya viene recibiendo warfarina, se debe suspender su administración y pasarla a heparina de bajo peso molecular (*para evitar teratogenicidad*), pudiendo reinstalar el tratamiento con warfarina luego de pasado el período de organogénesis al cabo de la semana 12, aunque habitualmente se mantiene el tratamiento con heparina hasta el final de la gestación⁽⁹⁾.

Tratamiento del SAF seronegativo

No existen guías o recomendaciones para el tratamiento de pacientes con SAF-SN. Los escenarios clínicos diferentes condicionan conductas terapéuticas diferentes, por lo que el tratamiento debe ajustarse a cada caso en particular.

Tratamiento del SAF refractario

Se podría adicionar hidroxiclороquina al tratamiento anticoagulante por el hecho de tener propiedades antitrombóticas como fuera demostrado en pacientes con LES. Se puede adicionar atorvastatina (*en dosis de 40 mg/día*), que podría mediante sus propiedades anti-inflamatorias e inmunorreguladoras contribuir en el tratamiento anticoagulante. Otra opción es sustituir la warfarina por heparina de bajo peso molecular (*como la enoxaparina*) en dosis de anticoagulación⁽¹⁷⁾.

El uso de rituximab en pacientes con SAF primario ha mostrado beneficio en las complicaciones no trombóticas del SAF, como por ejemplo en la anemia hemolítica autoinmune o en la trombocitopenia refractaria a los tratamientos inmunodepresores habituales⁽²⁰⁾.

En casos aislados, se ha propuesto mantener el tratamiento anticoagulante oral con warfarina logrando INR objetivo entre 3-4 agregando al tratamiento aspirina en dosis bajas. Sin embargo, esta opción terapéutica no se puede considerar como recomendación ya que carece de soporte de evidencia científica que lo refrende.

Tratamiento del SAF catastrófico

En los casos que el paciente no tiene riesgo inminente de muerte, se recomienda iniciar con heparina no fraccionada intravenosa en dosis de anticoagulación sumado a glucocorticoides en altas dosis (*metilprednisolona*).

En los casos donde el paciente tiene inestabilidad clínica, fallas orgánicas múltiples que ponen en riesgo la vida de forma inminente, se recomienda iniciar el tratamiento con heparina no fraccionada intravenosa en dosis de anticoagulación sumado a glucocorticoides en altas dosis (*metilprednisolona*), más infusión de inmunoglobulinas intravenosas, con o sin recambio plasmático adicional. En casos de no obtener estabilidad clínica o mejoría se podría agregar tratamiento con ciclofosfamida o eventualmente rituximab⁽³⁾.

Anticoagulantes orales directos y tratamiento del SAF

La evidencia disponible es escasa y los estudios clínicos tienen seguimientos a corto plazo. El trabajo más destacado en esta área, es el recientemente publicado por Cohen y col⁽²¹⁾, donde se comparan los resultados de tratamiento con rivaroxaban versus warfarina. Se incluyeron 116 pacientes, randomizados en un estudio abierto (*ya que se debía saber quien recibía warfarina para llegar al INR objetivo*), utilizando rivaroxaban en dosis de 20 mg día versus warfarina para lograr INR 2.5, con un seguimiento de 7 meses. Fueron incluidos pacientes con SAF con trombosis venosa en único episodio (*se excluyeron pacientes con trombosis arterial, trombosis reiterada o cursando un embarazo*). No se observaron eventos trombóticos en ningún grupo.

Por otro lado, una revisión de la bibliografía⁽²²⁾, mostró que sobre 87 casos publicados de pacientes con SAF y tratamiento con un anticoagulante oral directo (*rivaroxaban o dabigatran*), en 19 casos se produjo la reiteración del evento trombótico (*22% de reiteración trombosis bajo tratamiento*).

Si bien el perfil de indicación de estos nuevos anticoagulantes no sería aplicable a pacientes con SAF con eventos arteriales o reiterados, potencialmente podrían utilizarse en pacientes con SAF con un único evento venoso, no pudiendo recomendar de momento su indicación en el SAF, siendo necesarios más estudios, con seguimientos evolutivos prolongados para poder sacar conclusiones.

Hidroxiclороquina y potencial utilización terapéutica en el SAF

Uno de los fármacos que más interés ha generado en el tratamiento del SAF ha sido la hidroxiclороquina (HCQ), un antimalárico de síntesis, conocida por sus amplios beneficios en el LES (Cairolí 2015). Los efectos inmunomoduladores de la HCQ son medidos ya sea por variaciones del pH intracelular (actuando como base débil, elevando el pH), así como por disminución en la síntesis de citoquinas, bloqueo de autoanticuerpos o el reciente mecanismo propuesto de la inhibición del inf amasoma (Cairolí 2015; Schroeder 2017).

Los efectos antitrombóticos de la HCQ han sido demostrado en pacientes con LES en presencia o ausencia de anticuerpos antifosfolípidicos, logrando disminuir significativamente los eventos trombóticos tanto a nivel arterial como venoso. Esta evidencia, llevo recientemente a Erkan y col. a realizar un estudio clínico buscando demostrar el potencial efecto de la HCQ en la tromboprofilaxis primaria en personas con APL positivos (sin antecedentes de trombosis ni de LES u otra enfermedad autoinmune). Desafortunadamente éste

estudio no demostró beneficios en la tromboprofilaxis con el uso de HCQ, debiendo destacar las debilidades del trabajo señaladas por los propios autores como fueron el bajo número de pacientes incluidos y el corto período de seguimiento durante el cual se mantuvo el estudio (Erkan 2017).

No obstante, la mayor evidencia disponible del efecto antitrombótico de la HCQ se encuentra en estudios realizados en mujeres con SAF obstétrico (SAFO). La HCQ ha demostrado disminuir la unión de anticuerpos APL al sinciotrofoblasto así como mantener y restaurar los niveles normales de anexina A5 (molécula con propiedades antitrombóticas fisiológicas). Una revisión reciente documentó que la utilización de HCQ en dosis de 400 mg/día redujo la pérdida de embarazos del 81% a 19% en casos de mujeres con SAF bajo tratamiento estándar (aspirina y enoxaparina). No obstante este

resultado surge de un análisis retrospectivo, sujeto a múltiples consideraciones metodológicas, que no permiten establecer una recomendación terapéutica (Mekinian 2015). A partir de resultados como estos, un grupo de investigadores comenzó con el estudio HYPATIA, incluyendo pacientes de forma prospectiva, randomizando mujeres con SAFO a recibir HCQ en dosis de 400 mg/día versus placebo, manteniendo en ambos grupos el tratamiento estándar de aspirina y enoxaparina. Este estudio dio comienzo en el 2017 por lo que se deberá esperar hasta llegar al "n" definido para conocer el potencial beneficio y eventual recomendación con suficiente nivel de evidencia para prescribir la HCQ en el curso de la gestantes con SAFO (Schreiber 2017).

Recibido: 17/05/2017
Aprobado: 27/09/2017

Bibliografía

- Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity* 2014; 48-49: 20-25.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1011-1018.
- Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Art Res Therapy* 2008; 10:230 (doi:10.1186/ar2536).
- Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatology* 2016; 30: 133-148.
- Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta M, Hughes GR. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 200-213.
- Francés C, Niang S, Laffite E, Le Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of antiphospholipid syndrome. Two hundred consecutive cases. *Art Rheum* 2005; 52: 1785-1793.
- Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations and long-term outcome. *Art Rheum* 2004; 50: 2569-2579.
- Kanakakis MA, Kapsimali V, Valopoulos AG, Samarkos M. The lung in the spectrum of antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 452-457.
- Levy RA, Dos Santos FC, de Jesus GR, de Jesus NR. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome during pregnancy: diagnostic concepts. *Front Immunol* 2015; 6:205 (doi:10.3389/fimmu.2015.00205. eCollection 2015).
- Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos D, Moutsopoulos H. Thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 29-36.
- Andreoli L, Bertasi GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2016; 0: 1-10. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209770.
- Cairolí E. Lupus eritematoso sistémico: clínica, diagnóstico y diez preguntas necesarias. *Tendencias en Medicina* 2015; 46: 25-36.
- Hughes GRV, Khamashta M. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1127.
- Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, et al. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 927-930.
- Cervera R, Conti F, Doria A, Iaccarino L, Valesini G. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? *Autoimm Rev* 2012; 11: 581-584.
- Rodríguez-García JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta M. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 242-244.
- Ruiz Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruz I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206-218.
- Rodríguez-Pintó I, Moltinho M, Santacruce I, et al. CAPS: descriptive analysis of 500 patients from the international CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016 Sep 15; doi:10.1016/j.autrev.2016.09.010. (Epub ahead of print).
- Ugarte A, Villar I, Ruiz Irastorza G. Management of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Clin Esp* 2012; 212: 491-498.
- Pons I, Espinosa G, Cervera R. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of primary antiphospholipid syndrome: analysis of 24 cases from the bibliography review. *Med Clin (Barc)* 2015; 144: 97-104.
- Cohen H, Hunt B, Efthymiou, et al. *Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPs): a randomized, controlled, open-label, phase 2/3, non inferiority trial.* *Lancet Haematol* 2016; 3:e426-36.
- Carvalho JF et al. Anticoagulantes orais diretos na síndrome antifosfolípide. *Ver Brás Reumatol* 2016: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.06.008>. (in press).

Bibliografía consultada:

- Cairolí E. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico: hidroxiclороquina y que más? *Tendencias en medicina*, noviembre 2015; 47: 145 - 160.
- Erkan D, Unlu O, Sciascia S, et al. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. *Lupus* 2017; accepted 11 July 2017 (Epub ahead of print).
- Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from european multicenter retrospective study. *Autoimmunity reviews* 2015; 14: 498 - 502.
- Schreiber K, Breen K, Cohen H, et al. Hydroxychloroquine to improve pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies HYPATIA protocol: a multinational randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo in addition to standard treatment in pregnant women with antiphospholipid syndrome or antibodies. *Seminars in thrombosis & hemostasis* 2017; 43: 562 - 571.
- Schroeder ME, Russo S, Costa C, Hori J, Tiscornia I, Bollati-Fogolin M, Zamboni DS, Ferreira G, Cairolí E, Hill M. Pro-inflammatory Ca⁺⁺ activated K⁺ channels are inhibited by hydroxychloroquine. *Scientific Reports* 2017; 7: 1892 - 1899.