

Espectro clínico del síndrome antifosfolipídico y actualidades de tratamiento en un hospital general de segundo nivel

Clinical spectrum of antiphospholipid syndrome and current treatment in a second level general hospital.

Luis Del Carpio-Orantes,¹ Ada Lili Rosas-Lozano,¹ Jesús Salvador Sánchez-Díaz²

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome antifosfolipídico es un trastorno autoinmunitario, protrombótico y sistémico que se caracteriza por trombosis arterial, venosa o ambas, pérdida fetal recurrente y títulos persistentemente elevados de anticuerpos antifosfolipídicos.

OBJETIVOS: Identificar las diversas formas de manifestación del síndrome antifosfolipídico y destacar la administración de ribaroxabán como opción terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo en el que se analizan los casos de trombosis arterial y venosa asociados con trombofilia tipo síndrome antifosfolipídico ocurridos de 2016 a 2018 en un Hospital de Veracruz.

RESULTADOS: Se encontraron siete pacientes con cuadros trombóticos venosos y arteriales en los que se estudió síndrome antifosfolipídico, el género más afectado fue el femenino y el grupo etario predominante fue el de 21-30 años. El evento trombótico de mayor incidencia fue en el sistema venoso profundo de las extremidades pélvicas en cinco pacientes, en un caso se observó como complicación concomitante con tromboembolia pulmonar y en otro caso infarto cerebral agudo. El síndrome antifosfolipídico fue primario en seis casos y uno asociado con lupus eritematoso sistémico.

CONCLUSIÓN: Se comunica una cohorte de pacientes con diagnóstico establecido de síndrome antifosfolipídico desde una perspectiva de su amplio espectro de manifestación, que va desde una paciente asintomática hasta un síndrome antifosfolipídico catastrófico.

PALABRAS CLAVE: síndrome antifosfolipídico; trombosis; rivaroxabán.

Abstract

BACKGROUND: The antiphospholipid syndrome is an autoimmune, prothrombotic and systemic disorder characterized by arterial and/or venous thrombosis, recurrent fetal loss and persistently elevated antiphospholipid antibody titers.

OBJECTIVES: To identify the various forms of manifestation of antiphospholipid syndrome and to highlight the administration of rivaroxaban as therapeutic option.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, longitudinal and descriptive study in which the cases of arterial and venous thrombosis associated with thrombophilia type antiphospholipid syndrome presented during the period from 2016 to 2018 in a Hospital of Veracruz were analyzed.

RESULTS: We found 7 patients with venous and arterial thrombotic symptoms that were studied antiphospholipid syndrome, the most affected gender was the female and the predominant age group was 21-30 years. The thrombotic event with the highest incidence was in the deep venous system of the pelvic extremities in 5 patients, in one case it was observed as a complication associated with pulmonary thromboembolism and in another case acute cerebral infarction. The antiphospholipid syndrome was primary in 6 cases and one associated with systemic lupus erythematosus.

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona 71, Delegación Veracruz Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Ver., México.

² Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad Médica de Alta Especialidad 189, Delegación Veracruz Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Ver., México.

Recibido: 1 de marzo 2019

Aceptado: 23 de abril 2019

Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes
neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Del Carpio-Orantes L, Rosas-Lozano AL, Sánchez-Díaz JS. Espectro clínico del síndrome antifosfolipídico y actualidades de tratamiento en un hospital general de segundo nivel. Hematol Mex. 2019 julio-septiembre;20(3):204-209. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i3.3003>

CONCLUSION: We present a cohort of patients with an established diagnosis of antiphospholipid syndrome from a perspective of its broad spectrum of presentation, ranging from an asymptomatic patient to a catastrophic antiphospholipid syndrome.

KEYWORDS: Antiphospholipid syndrome; Thrombosis; Rivaroxaban.

ANTECEDENTES

El síndrome antifosfolipídico es un trastorno autoinmunitario, protrombótico y sistémico que se distingue por trombosis arterial, venosa o ambas, pérdida fetal recurrente y títulos persistentemente elevados de anticuerpos antifosfolipídicos, se manifiesta como condición primaria o en el contexto de una enfermedad subyacente, particularmente el lupus eritematoso sistémico.¹⁻³

Su incidencia y prevalencia se desconocen en nuestro medio y en todo el mundo. Según estadísticas estadounidenses, la prevalencia en personas jóvenes aparentemente sanas es de 1-5% y estos valores aumentan con la edad, especialmente ancianos con enfermedades crónicas, es más común en mujeres (80%) entre 20 y 40 años, además, 50 a 70% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico llega a padecer síndrome antifosfolipídico tras 20 años de seguimiento. El síndrome antifosfolipídico catastrófico representa menos de 1% de todos los pacientes con este síndrome.⁴

La patogenia de las manifestaciones clínicas asociadas con el síndrome antifosfolipídico parece ser el resultado de una variedad de efectos del anticuerpo antifosfolipídico sobre las vías de coagulación, incluidas las acciones procoagulantes de estos anticuerpos sobre la proteína C, anexina V, plaquetas, proteasas de

suero, receptores tipo peaje, factor tisular y por alteración de la fibrinólisis.⁴⁻⁶ El síndrome antifosfolipídico puede mediar efectos a través de vías de señalización como la vía de fosfatidilinositol 3-cinasa/AKT.⁷ Además de aumentar el riesgo de trombosis vascular, el síndrome antifosfolipídico aumenta el tono vascular, lo que incrementa la susceptibilidad a la aterosclerosis, la pérdida fetal y el daño neurológico.⁸ La explicación más comúnmente aceptada para la aparición de síndrome antifosfolipídico es que ocurre en individuos susceptibles después de la exposición incidental a agentes infecciosos o en el contexto de enfermedades reumáticas, como el lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, las condiciones que crean tal susceptibilidad permanecen indefinidas.

Los síntomas comunes de manifestación inicial del síndrome antifosfolipídico son: pérdida fetal recurrente y síntomas relacionados con trombosis arterial o venosa.² Además de la trombosis venosa, arterial, de vasos pequeños o de los tres, así como las complicaciones específicas del embarazo, otras características clínicas más comunes del síndrome antifosfolipídico incluyen livedo reticularis, trombocitopenia o ataque isquémico transitorio.⁹⁻¹¹ En casos raros, el síndrome antifosfolipídico produce insuficiencia multiorgánica debido a trombosis de pequeños vasos, una afección denominada síndrome antifosfolipídico catastrófico.^{12,13}

El espectro clínico es diverso, lo habitual es la trombosis arterial o venosa de las extremidades, seguida de embolismo pulmonar o al sistema nervioso; puede afectar a las mujeres condicionando infertilidad al favorecer trombosis e insuficiencia placentaria con los subsecuentes abortos recurrentes, asimismo, existe una forma neonatal sumamente rara. Este tipo de pacientes invariablemente amerita evaluación por la especialidad de Hematología, Reumatología o ambas; sin embargo, otras especialidades pueden diagnosticarla, principalmente Medicina Interna y Angiología e iniciar tratamiento oportuno, que se basa en anticoagulantes orales, como los cumarínicos, así como heparinas no fraccionadas y heparinas de bajo peso molecular, de igual forma, recientemente se han comenzado a administrar los nuevos anticoagulantes orales (de los que destacan por su perfil de bioseguridad los inhibidores del factor Xa: dabigatrán, apixabán y rivaroxabán), así como cuidados especiales acorde con la localización del sitio de trombosis.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo, efectuado en el Hospital General de Zona 71 de la ciudad y puerto de Veracruz, México, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social, en donde se revisaron los casos de trombosis arterial y venosa (incluida una paciente con abortos recurrentes referida a la consulta externa) asociados con trombofilia tipo síndrome antifosfolípídico atendidos durante el periodo de 2016 a 2018. Esta cohorte de pacientes fue estudiada respecto al cuadro trombótico inicial, si fue primario (ausencia de comorbilidades) o secundario (asociado con alguna afección principalmente autoinmunitaria, como el lupus eritematoso sistémico), positividad a anticuerpos antifosfolípidos y otros relacionados (el panel de estudio incluye anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anti-SM, C3, C4, anticardiolipinas IgG/IgM, antifosfolípidos, anti-B2-glucoproteína,

anticoagulante lúpico, antiSSA-antiSSB), así como el tratamiento inicial que se les dio en este nivel de atención médica y su pronóstico. La paciente ginecológica fue enviada a la consulta externa con la finalidad de descartar trombofilia debido a los abortos recurrentes.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes atendidos en el área hospitalaria o consulta externa del hospital, sin distinción por género y edad, que tuvieron eventos trombóticos venosos o arteriales, así como el caso de una paciente con abortos recurrentes en la que se sospechó trombofilia, que cumplieron los criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípídico según los criterios propuestos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia; los anticuerpos se determinaron durante el cuadro trombótico agudo-subagudo y se hizo un control al menos 12 semanas después de la primera determinación (únicamente para confirmación: anticardiolipinas IgG/IgM, antifosfolípidos, anti-B2-glucoproteína, anticoagulante lúpico) y que aceptaron participar en el estudio mediante carta de consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que no cumplían los criterios diagnósticos y no se comprobaba la positividad de los anticuerpos después de 12 semanas y los pacientes que no deseaban participar en el estudio. Los criterios de eliminación fueron: pacientes que dejaron de acudir a citas y valoraciones por diversas causas y los que no deseaban seguir con el protocolo de investigación. Respecto de la terapéutica, se les suministró rivaroxabán 15 mg cada 12 horas durante dos semanas durante el evento agudo y posteriormente 15 mg/día; esta dosis se eligió debido a que es la recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, prevención de recurrencia de la misma y tratamiento del embolismo pulmonar, aunado a que la dosis de 20 mg/día se ha reportado con mayores efectos adversos en algunos estudios publicados.

RESULTADOS

Se encontraron 7 pacientes con cuadros trombóticos venosos y arteriales en los que se estudió trombofilia tipo síndrome antifosfolipídico; el género más afectado fue el femenino y el grupo etario predominante fue el de 21 a 30 años. El evento trombótico de mayor incidencia fue venoso y en el sistema venoso profundo de las extremidades pélvicas en cinco pacientes; se reportó una paciente con abortos recurrentes sin manifestaciones trombóticas; se reportó un caso de trombosis venosa profunda y subsecuentemente tromboembolia pulmonar, así como un caso de trombosis venosa profunda e infarto cerebral agudo; finalmente se evidenció un cuadro de síndrome antifosfolipídico catastrófico como la manifestación más severa y grave de este síndrome. El evento trombótico fue primario en seis casos y sólo uno se vinculó con lupus eritematoso sistémico. Una paciente tuvo dos trombofilias concomitantes. Se reportó positividad a anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM en todos los pacientes, anticoagulante lúpico en seis pacientes; ANAs, anti-ADN y antiSM en un paciente y antiSSB en el paciente con síndrome antifosfolipídico catastrófico. Respecto del tratamiento se optó por iniciar anticoagulantes orales una vez estabilizados, del tipo inhibidores del factor Xa, sin trombosis recurrente ni eventos adversos con su administración. Los pacientes con cuadros trombóticos en más de dos sitios ameritaron terapias e intervenciones especiales. Todos fueron turnados a valoración por el servicio de Reumatología, Hematología o ambos, así como otras especialidades, como Neumología (tercer nivel de atención). No se reportaron defunciones asociadas, aunque los casos de tromboembolismo pulmonar y síndrome antifosfolipídico catastrófico ameritaron terapia física y rehabilitación, así como cuidados especiales en la unidad de terapia intensiva y de nutrición por síndrome de intestino corto este último (**Cuadro 1**).

DISCUSIÓN

El espectro clínico del síndrome antifosfolipídico es diverso, desde trombosis venosas menores o cuadros asintomáticos hasta trombosis arteriales, mixtas o ambas con insuficiencia orgánica severa que requieren cuidados y tratamientos especiales. De igual forma, puede ser concomitante con afecciones autoinmunitarias o con otras trombofilias. Estas manifestaciones pueden y deben ser diagnosticadas y tratadas en un segundo nivel de atención, donde pese a solo existir especialidades troncales, como Cirugía general o Medicina interna, éstas deben estar capacitadas para la sospecha diagnóstica, corroborar el diagnóstico e iniciar el tratamiento y ulteriormente se debe consultar con el experto, en este caso el servicio de Reumatología, Hematología o ambos.

Las especialidades quirúrgicas, como la Cirugía general o Angiología, deben hacer mayor hincapié en los pacientes con trombosis venosa profunda y sospechar siempre trombofilias en pacientes jóvenes y principalmente del género femenino; existen otras recomendaciones para estudiar trombofilias primarias en nuestro medio, recomendadas por un grupo de estudio hematológico que son las siguientes:

- Trombosis en una persona joven, alrededor de 40 años de edad.
- Trombosis en sitios raros, no habituales de las trombosis.
- Mujeres que han sufrido una o más pérdidas fetales.
- Trombosis a pesar de estar recibiendo anticoagulantes.
- Antecedentes familiares de trombosis.
- Trombosis recurrente sin factor precipitante aparente.

Cuadro 1. Casos documentados

Casos	Historial y cuadro inicial	Primario o secundario	Anticuerpos presentes	Tratamiento
Femenina de 25 años de edad	Abortos recurrentes (4)	Primario	Anticardiolipinas IgM e IgG. Anticoagulante lúpico	Aspirina. Se deriva a Reumatología y Perinatología
Femenina de 28 años de edad	Trombosis venosa profunda del miembro pélvico derecho	Primario	Anticardiolipinas IgM e IgG. Anticoagulante lúpico	Rivaroxabán. Se deriva a Reumatología
Femenina de 30 años de edad	Trombosis venosa profunda del miembro pélvico derecho recurrente (2)	Primario	Anticardiolipinas IgM e IgG. Anticoagulante lúpico	Rivaroxabán. Se deriva a Reumatología
Femenina de 35 años de edad	Trombosis venosa profunda del miembro pélvico izquierdo	Secundario a lupus eritematoso sistémico	Anticuerpos antinucleares. Anticuerpos anti-ADN. Anticuerpos anti SM. Anticardiolipinas IgM e IgG. Anticoagulante lúpico.	Rivaroxabán, deflazacort, azatioprina, cloroquina. Se deriva a Reumatología
Femenina de 24 años de edad	Trombosis venosa profunda del miembro pélvico derecho. Infarto cerebral ACMD. Hipertensión renovascular por estenosis arteria renal	Primario más trombofilia agregada	Anticardiolipinas IgM e IgG. Anticoagulante lúpico. Mutación del gen C677T de la MTHRF	Rivaroxabán, atorvastatina. Se deriva a Reumatología y Hematología
Femenina de 50 años de edad	Trombosis venosa profunda del miembro pélvico derecho. Tromboembolia pulmonar	Primario	Anticardiolipinas IgM e IgG. Anticoagulante lúpico	UCI. HBPM, rivaroxabán. Se deriva a Reumatología y Neumología
Masculino de 52 años de edad	Síndrome posflebitico crónico. Isquemia intestinal recurrente con trombosis intestinal, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia orgánica múltiple (síndrome antifosfolipídico catastrófico) ¹²	Primario	Anticardiolipinas IgM e IgG Anti-SSB	UCI. Cirugía, heparinas de bajo peso molecular, metilprednisolona, inmunoglobulina intravenosa Se deriva a Reumatología

ACMD: arteria cerebral media derecha.

De igual forma, se recomienda un protocolo de búsqueda de trombofilias que incluyan: mutaciones en el factor V, déficit de proteína C y S, mutaciones de la MTHRF y de la protrombina, plaquetas pegajosas, inhibidor del activador del plasminógeno y síndrome antifosfolipídico, que se han documentado en nuestra población. Como vimos en nuestra serie, una paciente tuvo dos trombofilias concomitantes, lo que incrementa aún más el riesgo de eventos trombóticos arteriales, venosos o ambos. El seguimiento debe ser multidisciplinario de diversas especialidades clínicas.¹⁴

En cuanto al tratamiento, éste puede variar desde manejo con heparinas en el momento agudo hasta cumarínicos en la etapa de mantenimiento; sin embargo, en fechas recientes han tomado auge los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores del factor Xa), por lo que elegimos la administración de rivaroxabán por ser un fármaco anticoagulante oral que puede administrarse en monodosis diaria durante la terapia de mantenimiento (la dosis inicial durante los cuadros trombóticos es cada 12 horas durante dos semanas), lo que además de cómodo para

el paciente, ha demostrado baja incidencia de efectos adversos comparado con otros fármacos cuya posología es cada 12 horas (apixabán, dabigatrán) y no se han estudiado en este padecimiento; actualmente algunas investigaciones han demostrado poder prescribir rivaroxabán en este síndrome, aunque existen algunos resultados impares, como el estudio de Pengo y colaboradores, en el que la administración de rivaroxabán en pacientes en riesgo trombótico alto con síndrome antifosfolípido se relacionó con aumento de la tasa de eventos adversos incluidos hemorrágicos en comparación con la warfarina, por lo que no produjo beneficios y demostró un riesgo excesivo, aunque en estos pacientes se administró la dosis de 20 mg/día, lo que probablemente favoreció los eventos ocurridos. En nuestra breve experiencia, los pacientes recibieron ese fármaco a la dosis comentada durante 6 a 24 meses sin incidentes o efectos adversos asociados y se evitó administrar la dosis máxima con este fin, por lo que la dosis de 15 mg/día en esta pequeña cohorte resultó eficaz.

Las principales limitantes del estudio son el número escaso de pacientes, limitaciones técnicas hospitalarias y la necesidad de solicitar apoyo al tercer nivel de atención; sin embargo, al ser un hospital de segundo nivel con especialidades troncales y al diagnosticar y tratar a estos pacientes estimula a continuar con el estudio de estas enfermedades.^{15,16}

REFERENCIAS

1. Ruiz-Iratorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376(9751):1498-509.
2. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ* 2010 May 14;340:c2541, commentary can be found in *BMJ*;340:c2983.
3. Guía de práctica clínica, Tratamiento de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario en el adulto. México, Secretaría de Salud, 2010.
4. Forastiero R, Martinuzzo M. Prothrombotic mechanisms based on the impairment of fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2008;17:872.
5. Urbanus RT, Derksen RH, de Groot PG. Platelets and the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2008;17:888.
6. Chen PP, Giles I. Antibodies to serine proteases in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:45.
7. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:303.
8. Mackworth-Young CG. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2004;136:393.
9. Ruiz-Iratorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498.
10. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev* 2015;14:401.
11. Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther* 2014;16:209.
12. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10:74.
13. Del Carpio L, Anaya C, Bonilla E. Síndrome antifosfolípidos catastrófico. Reporte de caso y revisión bibliográfica. *Gac Méd Méx* 2017;153:531-536.
14. Moncada B, Ruiz-Arguelles G, Johnson-Ponce O. Trombofilia en México. *Gac Méd Méx* 2017;153(4):496-502. doi: 10.24875/GMM.17002525.
15. Pengo V, Denas G. Rivaroxaban vs. warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-71. 10.1182/blood-2018-04-848333
16. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2018;378(21):2010-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705454>