

Puntos clave

- El síndrome antifosfolípido (SAF) se define como la asociación de trombosis y complicaciones obstétricas en presencia de anticuerpos antifosfolípidos.
- El anticoagulante lúpico es el anticuerpo antifosfolípido que mejor predice tanto la trombosis como las complicaciones obstétricas.
- Dada la tendencia a la recidiva de las trombosis, ya sean arteriales o venosas, debe instaurarse una profilaxis secundaria con anticoagulación oral de forma indefinida.
- El gran número de complicaciones que estas gestaciones conllevan aconseja un seguimiento por un equipo multidisciplinar que incluya, además del reumatólogo, un obstetra y un hematólogo.
- El SAF catastrófico consiste en una afectación trombótica multiorgánica (más de tres órganos, sistemas o tejidos) que se manifiesta simultáneamente o en un breve intervalo de tiempo (inferior a 1 semana).
- Hay que realizar el diagnóstico diferencial con la sepsis, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome hemolítico urémico y el síndrome HELLP.
- Las pautas terapéuticas más eficaces en esta situación catastrófica consisten en anticoagulación + glucocorticoesteroides + recambio plasmático y/o inmunoglobulinas intravenosas.

INTRODUCCIÓN**Definición**

El síndrome antifosfolípido (SAF) se define como la asociación de trombosis, tanto arteriales como venosas o de pequeños vasos, o complicaciones obstétricas (abortos recurrentes, pérdidas fetales, etc.), o ambas cosas, con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF): anticardiolipina (aCL), anti α_2 -glucoproteína I (anti α_2 -GPI) o anticoagulante lúpico.

Las manifestaciones trombóticas pueden observarse en cualquier territorio vascular, aunque la localización cerebral es la más frecuente en las trombosis arteriales, y las venosas se localizan en los miembros inferiores y los vasos pulmonares.

Entre los anticuerpos antifosfolípidos, el anticoagulante lúpico es el que mejor predice tanto las trombosis como las complicaciones obstétricas.

Criterios para la clasificación

Para clasificar una paciente como afectada por un SAF, se requiere la presencia de un criterio clínico y otro analítico, como se muestran en la tabla 16-1.

Sospecha clínica de síndrome antifosfolipídico

Se debe sospechar la presencia de un SAF ante cualquier paciente joven (< 50 años) con trombosis venosa o arterial, ante cualquier paciente con trombosis sin factores de riesgo, con episodios recurrentes de trombosis, cuando la trombosis tenga una localización atípica, o ante la combinación de trombosis venosas y arteriales.

Por otro lado, también deberá sospecharse si existen abortos de repetición, muertes fetales, preeclampsia o eclampsia, y en aquellas pacientes

Tabla 16-1. Criterios para la clasificación del síndrome antifosfolipídico

Criterios clínicos

- Trombosis

Uno o más episodios de trombosis arteriales, venosas o de pequeños vasos, en cualquier órgano o sistema. La trombosis debe estar confirmada por técnicas de imagen o histológicas

- Patología obstétrica

△ Una o más muertes fetales inexplicadas, con morfología normal del feto, documentada después de la semana 10 de gestación o

△ Uno o más nacimientos prematuros (antes de la semana 34) de un neonato morfológicamente normal debido a: (i) eclampsia o preeclampsia grave o (ii) insuficiencia placentaria, o

△ res o más abortos tempranos (antes de la semana 10 de gestación) inexplicados, habiéndose descartado anomalías anatómicas u hormonales maternas y anomalías cromosómicas

Criterios analíticos

- Anticoagulante lúpico presente en el plasma en dos o más ocasiones, separadas al menos por 12 semanas

- Anticuerpos anticardiopina del isotipo IgG y/o IgM presentes en suero o plasma con valores medios o altos (> 40 GPL o MPL, o > del percentil 99) en dos o más ocasiones, separadas al menos por 12 semanas

- Anticuerpos Anti β 2 glucoproteína I del isotipo IgG y/o IgM presentes en suero o plasma (títulos > del percentil 99) en dos o más ocasiones, separadas al menos por 12 semanas

Se considera que existe un síndrome antifosfolipido cuando están presentes al menos uno de los criterios clínicos y uno de los analíticos

que hayan sufrido un desprendimiento de placenta normalmente inserta o un embarazo con retraso del crecimiento intrauterino.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES TROMBÓTICAS

Episodio agudo de trombosis venosa

Se administrará heparina de bajo peso molecular (HBPM) cada 12 horas durante al menos 5 días, y se superpondrá a la anticoagulación oral durante, al menos, 4 o 5 días. Se retirará la HBPM cuando el índice internacional normalizado (INR) se encuentre en el intervalo terapéutico (entre 2 y 3) durante 2 días consecutivos.

En la tromboembolia pulmonar (TEP) masiva o submasiva, o si el paciente muestra inestabilidad hemodinámica, se utilizará heparina sódica intravenosa (perfusión continua de 1.000 UI/h o en bolo de 1 mg/kg/4 h).

Episodio agudo de trombosis arterial

Se iniciará el tratamiento con heparina sódica intravenosa en perfusión continua de 1.000 UI/h o en bolo de 1 mg/kg/4 h. A partir del quinto día, se añadirán dicumarínicos, con controles diarios del INR. Cuando el INR se mantenga en el intervalo terapéutico (entre 2 y 3) durante 2 días consecutivos, se suspenderá la heparina.

Profilaxis secundaria

El SAF es un estado de hipercoagulabilidad que constituye en la actualidad la trombofilia adquirida más frecuente.

Dada la tendencia a la recidiva de las trombosis, ya sean arteriales o venosas, tras el diagnóstico y el tratamiento del episodio agudo deberá instaurarse una profilaxis secundaria con anticoagulación oral de forma indefinida (Tabla 16-2).

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO OBSTÉTRICO

El gran número de complicaciones que estas gestaciones plantean aconseja que el seguimiento de estas pacientes durante el embarazo lo realice un equipo multidisciplinar que incluya, además del reumatólogo, un obstetra y un hematólogo. Esta atención especializada es tan importante para la buena evolución del embarazo como el tratamiento farmacológico.

Factores maternos de mal pronóstico en el embarazo

Durante el embarazo, son de mal pronóstico los siguientes factores maternos:

- Trombosis previa.
- Abortos o pérdida fetal previa.

Tabla 16-2. Tratamiento del síndrome antifosfolipídico

- **Portadores de anticuerpos antifosfolipídicos sin síntomas asociados (profilaxis primaria)**
Control estricto de los factores convencionales de riesgo cardiovascular
AAS (75-150 mg/día) si no hay contraindicación. En pacientes con LES, se asociará hidroxicloroquina
- **Tratamiento en pacientes con trombosis y anticuerpos antifosfolipídicos**
Trombosis venosa: anticoagulación oral con INR: 2-3
Trombosis arterial: anticoagulación oral con INR: 3-3,5
En todos los pacientes, control estricto de los factores de riesgo cardiovascular
- **Tratamiento del SAF durante el embarazo**
Pacientes con SAF sin trombosis previas
Abortos de repetición (< 10 semanas de gestación):
AAS solo o AAS + HBPM en dosis profiláctica
Pérdidas fetales (> 10 semanas de gestación) o partos prematuros (< 34 semanas):
AAS + HBPM en dosis profiláctica
Pacientes con SAF con trombosis previas
AAS + HBPM en dosis terapéutica (puede sustituirse por anticoagulación oral entre las semanas 15 a 34 de la gestación en caso de antecedentes de trombosis graves, con INR \leq 2,5 y un control riguroso de la anticoagulación)

AAS: ácido acetilsalicílico; HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: índice internacional normalizado; LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico.

- Coexistencia de lupus eritematoso sistémico
- Anticoagulante lúpico positivo

Monitorización del embarazo

El embarazo en una paciente con SAF debe ser considerado de alto riesgo, por lo que necesitará un control obstétrico riguroso y frecuente. Hay que monitorizar, especialmente, la presión arterial y la proteinuria en cada visita.

Además de los estudios ecográficos y otros métodos para examinar el crecimiento y el bienestar fetal, el estudio obstétrico se basa, sobre todo, en la realización de una ecografía Doppler de las arterias uterinas y ecografía Doppler umbilical a partir de la semana 20 de la gestación. Estas exploraciones han demostrado ser muy útiles para predecir complicaciones como la preeclampsia, la muerte fetal, la prematuridad y el retraso del crecimiento intrauterino.

Tan importante como la monitorización del embarazo es el cuidado puerperal, ya que el puerperio es un período de riesgo trombótico elevado.

En la tabla 16-2 se resume el tratamiento del SAF obstétrico.

Observaciones sobre el tratamiento

Ácido acetilsalicílico (AAS)

La administración de aspirina antes de la concepción es un factor independiente de buen pronóstico, y está demostrado que ayuda a prevenir la preeclampsia. Deberá retirarse a las 34 semanas de gestación o, al menos, 7 días antes del parto.

Heparina

Aunque la mayoría de los estudios sobre el tratamiento del SAF en el embarazo se han realizado con heparina no fraccionada, en la actualidad se prefiere utilizar la HBPM por su perfil de seguridad. No existe acuerdo acerca de la necesidad de ajustar la dosis de HBPM según los niveles de anti-Xa.

La HBPM deberá suspenderse 12 horas antes del parto, en caso de uso de dosis profilácticas, y 24 horas antes, en caso de dosis plenas. En la tabla 16-3 se muestran las dosis de la HBPM.

Anticoagulantes orales

Están contraindicados entre las semanas 6 y 12 de la gestación, por la posible teratogenia.

Corticoesteroides

No han demostrado ser beneficiosos, y con ellos aumenta el riesgo de hipertensión y prematuridad. En todos los casos, se asociará calcio y vitamina D para prevenir la osteoporosis.

Tratamiento puerperal

En las pacientes con antecedentes de trombosis, debe reiniciarse el tratamiento anticoagulante (HBPM o anticoagulantes orales) tras el parto en cuanto sea posible. Ambos tipos de anticoagulantes son compatibles con la lactancia.

En las pacientes sin antecedentes de trombosis, muchos especialistas son partidarios de realizar una tromboprofilaxis puerperal en todas las pacientes con AAF positivos. En cualquier caso, un buen método podría ser realizar una evaluación personalizada de los posibles factores de riesgo de trombosis de cada paciente. Entre los factores que se deben considerar se

Urgencias y Cuidados Críticos en Reumatología. ©2013. Editorial Médica Panamericana.

Tabla 16-3. Dosificación de las heparinas de bajo peso molecular

- **HBPM dosis profiláctica:** dalteparina 5.000 UI subcutánea/24 h; tinzaparina 4.500 UI subcutánea/24 h, o enoxaparina 40 mg subcutánea/24 h, nadroparina 2.850 UI subcutánea/24 h
- **HBPM dosis intermedia:** dalteparina 5.000 UI subcutáneas/12 h o enoxaparina 40 mg subcutánea/12 h
- **HBPM dosis terapéutica:** dalteparina 200 UI/kg o tinzaparina 175 UI/kg cada 24 h o dalteparina 100 UI/kg cada 12 h o enoxaparina 1 mg/kg cada 12 h

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

encuentran: múltiples aPL positivos, parto por cesárea, edad materna superior a 35 años, antecedentes familiares de trombofilia hereditaria, obesidad, inmovilización, preeclampsia grave y embarazo gemelar.

Se recomienda que la duración de la tromboprolifaxis puerperal sea de 4 a 6 semanas.

Preeclampsia-eclampsia

La hipertensión gestacional (o gravídica) se define como la aparición de una presión arterial igual o superior a 140/90 mm Hg, o un aumento de más de 30 mm Hg en la presión arterial sistólica (PAS) o de 15 mm Hg en la presión arterial diastólica (PAD), después de la semana 20 de gestación.

La preeclampsia se define como la presencia de hipertensión gestacional y una proteinuria ≥ 300 mg/día; se habla de eclampsia cuando aparecen convulsiones en el contexto de una preeclampsia. Ambas afecciones suponen un riesgo vital, y pueden producirse antes, durante o después del parto.

La manifestación clínica de la preeclampsia suele ser inespecífica, con dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, cefalea y alteraciones visuales. La preeclampsia se considera grave si aparece alguno de los siguientes síntomas o signos: PAS ≥ 160 mm Hg o PAD ≥ 110 mm Hg en dos determinaciones con un intervalo superior a 6 h, proteinuria > 5 g/24 h, creatinina plasmática elevada, oliguria < 500 mL/24 h, trombocitopenia, elevación de las transaminasas, hemólisis (esquistocitos en frotis de sangre periférica, LDH > 600 UI/L, haptoglobina $< 0,3$ g/L), dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, síntomas neurológicos (cefalea intensa, alteraciones visuales, alteración del estado psíquico), edema agudo de pulmón, síndrome HELLP, retraso del crecimiento intrauterino u oligohidramnios.

El único tratamiento realmente eficaz de la preeclampsia es la finalización de la gestación. El tratamiento de la gestante con preeclampsia dependerá de la edad gestacional y de la gravedad de la enfermedad: si la Urgencias y Cuidados Críticos en Reumatología. ©2013. Editorial Médica Panamericana.

eclampsia es leve, se inducirá el parto a partir de las 37 semanas de gestación; en las pacientes con preeclampsia grave, hay que plantearse la inducción del parto a partir de las 34 semanas de gestación. Siempre que sea posible, debe intentarse el parto por vía vaginal.

En general, el tratamiento hipotensor no está indicado hasta que la presión arterial no alcance cifras de PAS > 150 mm Hg y/o PAD > 100 mm Hg.

El objetivo del tratamiento de la hipertensión es disminuir la presión arterial para prevenir las complicaciones vasculares cerebrales y cardíacas, mientras se mantiene el flujo sanguíneo uteroplacentario (mantener la presión arterial en torno a 140/90 mm Hg). Sin embargo, aunque el tratamiento antihipertensor disminuye la incidencia de problemas cerebrovasculares, no altera la progresión de la preeclampsia. Se pueden utilizar diferentes fármacos, cuya elección dependerá de la experiencia y de la existencia de contraindicaciones:

- Labetalol: 50-100 mg/6 h; dosis máxima de 2.400 mg/día.
- Hidralazina: 25-50 mg/día repartidos en 3-4 tomas; dosis máxima de 200 mg/día.
- Nifedipino: 10 mg/6-8 h; nifedipino de liberación prolongada 20 mg/día; nifedipino de liberación osmótica constante 30-60 mg/día por vía oral; dosis máxima de 60 mg/día.
- Alfametildopa: 250 mg/8 h por vía oral; dosis máxima de 2-3 g/día.

Debe evitarse el atenolol, porque puede producir limitación del crecimiento fetal. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina están contraindicados en el embarazo, por el riesgo de teratogenia, oligohidramnios e insuficiencia renal fetal.

El sulfato de magnesio intravenoso es el tratamiento de primera línea para las convulsiones de la eclampsia, y se utiliza también como profilaxis en caso de preeclampsia grave.

Síndrome HELLP

El síndrome HELLP se caracteriza por la presencia de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia.

Aparece en, aproximadamente, 1-2 por cada 1.000 embarazos y en un 10-20% de las mujeres con preeclampsia grave/eclampsia. La mayoría de los casos se diagnostican entre las semanas 28 y 36 de la gestación, aunque un tercio de los casos debuta en el período puerperal. Suele iniciarse con síntomas digestivos inespecíficos (náuseas, vómitos, epigastralgia, dolor en el hipocondrio derecho) y malestar general. En el 85% de los casos aparece HTA y proteinuria.

La evolución natural del síndrome HELLP conlleva un deterioro progresivo materno y fetal. Puede producirse un cuadro de coagulación intra-uterina y Cuidados Críticos en Reumatología. ©2013. Editorial Médica Panamericana.

vascular diseminada (CID), desprendimiento de placenta, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar, hematoma hepático subcapsular y desprendimiento de retina. Suele desaparecer tras el parto; en el período puerperal inmediato, la paciente sufre un empeoramiento, a las 24-48 horas se observa el menor recuento de plaquetas y a las 48-72 horas mejora el cuadro, y las plaquetas se normalizan.

El síndrome HELLP conlleva una mortalidad materna del 1-3,5%, y la causa de la muerte suele ser un fallo multisistémico asociado a eclampsia, CID, rotura hepática, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) o sepsis. La mortalidad fetal es muy elevada (próxima al 22%), y la prematuridad es la principal causa contribuyente, sin olvidar el retraso importante de crecimiento intrauterino que se observa en un 30% de casos. Estos fetos también tienen una elevada incidencia de sufrimiento fetal.

Se instaurará el tratamiento de la hipertensión arterial, y se procederá a la administración profiláctica de anticonvulsivos, de los que el sulfato de magnesio es el fármaco de elección.

Si la gestación es ≥ 34 semanas y existen complicaciones maternas graves, se indicará el parto. En un embarazo de < 34 semanas, se indicará el parto después de la administración de corticoesteroides para acelerar la maduración pulmonar fetal.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO CATASTRÓFICO

Definición, cuadro clínico y factores precipitantes

Se trata de la manifestación aguda y muy grave del SAF, que aparece en menos del 1% de esos pacientes.

Consiste en una afectación trombótica multiorgánica (más de tres órganos, sistemas o tejidos), que se manifiesta de forma simultánea o en un breve intervalo de tiempo (inferior a 1 semana).

La afectación renal es la más frecuente (78%), seguida de la pulmonar (56%), la cardíaca (50%), la cutánea (50%) y la neurológica (30%). Otros órganos que pueden afectarse son el hígado, el aparato digestivo, el bazo y las glándulas suprarrenales. La oclusión vascular afecta sobre todo a vasos de pequeño calibre, y se suele manifestar como microangiopatía trombótica renal, distrés respiratorio del adulto, microinfartos cerebrales múltiples, oclusión de arterias coronarias, insuficiencia cardíaca e isquemia cutánea.

Los datos analíticos más frecuentes son la trombocitopenia y la anemia hemolítica (a menudo, acompañada de esquistocitos como en la anemia hemolítica microangiopática trombótica), y la coagulación intravascular diseminada (CID).

Se han descrito factores precipitantes del SAF catastrófico, como las infecciones, las intervenciones quirúrgicas, las neoplasias, la suspensión del tratamiento anticoagulante, el brote lúpico, el embarazo y el uso de anti-conceptivos orales.

Criterios para la clasificación y diagnóstico diferencial

En la *tabla 16-4* se muestran los criterios propuestos para la clasificación del SAF catastrófico. Hay que realizar un diagnóstico diferencial con otros cuadros agudos, como la sepsis, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome hemolítico urémico y el síndrome HELLP (*Tabla 16-5*).

El SAF catastrófico es un cuadro que conlleva una mortalidad elevada, por lo que se requiere un alto índice de sospecha, un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo para mejorar el índice de supervivencia. Deberá sospecharse en los pacientes que presentan un comienzo agudo de trombosis

Tabla 16-4. Criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido catastrófico

1. Signos de afectación de tres o más órganos, sistemas y/o tejidos
2. Desarrollo de las manifestaciones de forma simultánea o en menos de 1 semana
3. Confirmación anatomopatológica de la oclusión de los vasos de pequeño calibre en al menos un órgano o tejido
4. Confirmación analítica de la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos (AL y/o aCL y/o anti β 2-GPI)

SAF catastrófico definitivo: los cuatro criterios

SAF catastrófico probable:

- los cuatro criterios, excepto por la afectación de dos órganos, sistemas o tejidos
- los cuatro criterios, excepto la confirmación de la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos al menos 12 semanas después debido a la muerte prematura del paciente
- 1, 2 y 4
- 1, 3 y 4, y la aparición de un tercer episodio después de la primera semana, pero antes de 1 mes, pese a la anticoagulación

aCL: anticardiolipina; AL: anticoagulante lúpico; anti β 2-GPI: anti β 2-glicoproteína I.

Tabla 16-5. Diagnóstico diferencial del síndrome antifosfolípido catastrófico

	<i>Fibrinógeno</i>	<i>Anemia hemolítica</i>	<i>Esquistocitos</i>	<i>Trombocitopenia</i>	<i>AAF</i>
SAFC	Normal	±	±	±	++
Sepsis	Normal/bajo	+	±	±	±
PTT-SHU	Normal	+	++	++	-
CID	Bajo	±	±	+	-

AAF: anticuerpos antifosfolípidicos; CID: coagulación intravascular diseminada; PTT-SHU: púrpura trombocitopénica trombótica-síndrome hemolítico urémico; SAFC: síndrome antifosfolípido catastrófico.

Urgencias y Cuidados Críticos en Reumatología. ©2013. Editorial Médica Panamericana.

en múltiples niveles, con disfunción simultánea en diferentes órganos. El paciente puede estar diagnosticado previamente de SAF u otra enfermedad autoinmunitaria o bien puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

Tratamiento

Los datos procedentes del Registro de SAF catastrófico, un registro internacional de pacientes, ha permitido conocer las pautas terapéuticas más eficaces:

- Anticoagulación + glucocorticoesteroides + recambio plasmático.
- Anticoagulación + glucocorticoesteroides + recambio plasmático y/o inmunoglobulinas intravenosas.

En la figura 16-1 se muestra un algoritmo recomendado para el tratamiento del SAF catastrófico.

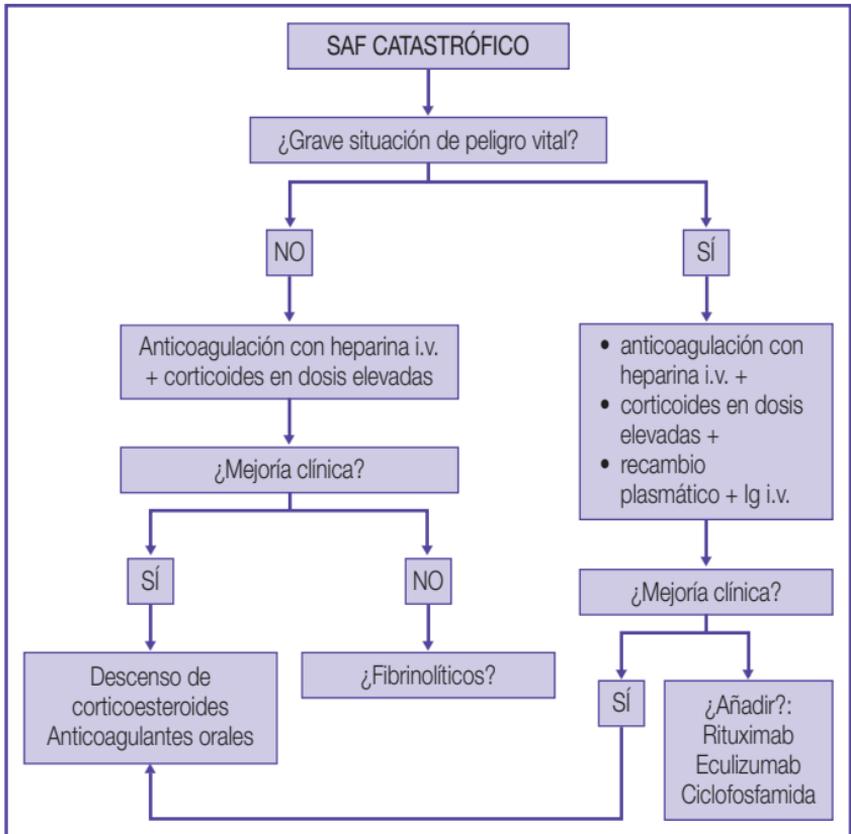


Figura 16-1. Algoritmo del tratamiento del síndrome antifosfolipídico catastrófico. Ig: inmunoglobulinas; i.v.: intravenosa.

El tratamiento debe iniciarse con heparina intravenosa (bolo inicial de 5.000 UI seguido de perfusión continua de 1.500 UI/h, con controles seriados del TTPa) y corticoesteroides en dosis de 1-2 mg/kg/día o en forma de bolos de metilprednisolona (1 g/día durante 3 días) en los casos más graves.

Si no se observa mejoría, y preferentemente en las primeras 12 horas del inicio del cuadro, se añade recambio plasmático durante al menos 3 días seguidos, con disminución posterior de la frecuencia de administración. El líquido de reemplazo que parece más adecuado es la solución de albúmina al 5 o al 4%, y sólo cuando no se observara respuesta alguna deberá considerarse la indicación de plasma fresco congelado. Cada dos sesiones de recambio plasmático, se administran inmunoglobulinas intravenosas, en dosis de 200 mg/kg. Además, para equilibrar la deficiencia en anticoagulantes naturales relacionados con la infusión de la solución de albúmina, debe administrarse antitrombina III al final de cada sesión.

BIBLIOGRAFÍA

- ASHERSON RA, CERVERA R, DE GROOT PG, ERKAN D, BOFFA MC, PIETTE JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-34.
- BUCCIARELLI S, CERVERA R, ESPINOSA G, GÓMEZ-PUERTA JA, RAMOS-CASALS M, FONT J. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev*. 2006;6:72-5.
- CERVERA R, BUCCIARELLI S, PLASÍN MA, GÓMEZ-PUERTA JA, PLAZA J, PONS-ESTEL G et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the «CAPS Registry». *J Autoimmun*; 32:240-5.
- GIANNAKOPOULOS B, KRILIS SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2009; 114:2020-30.
- MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T, BRANCH DW, BREY RL, CERVERA R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.