

ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Actualización diagnóstico-terapéutica del síndrome antifosfolípido o de *Hughes***

**Therapeutic diagnostic update of *Hughes* antiphospholipid syndrome**

**Julio Antonio Vila Betancor<sup>1</sup>, Quenia Solís Pérez<sup>2</sup>, Jorge Medina Batista<sup>3</sup>**

1. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
2. Lic. en Enfermería. Asistente. Diplomada en Educación Médica Superior. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Holguín. Cuba.
3. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna y Medicina Intensiva. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

---

**RESUMEN**

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad del sistema inmune (trombofilia), que se caracteriza por la asociación de los anticuerpos antifosfolípidos con trombosis de repetición, abortos o pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia. Descrito inicialmente en el lupus eritematoso sistémico, aparece también en personas que no reúnen criterios de alguna enfermedad conocida, por lo que su identificación y tratamiento adquieren gran importancia en personas con fenómenos trombóticos aparentemente inexplicables y en mujeres con abortos y muertes fetales recurrentes sin otra causa reconocible. A pesar de que los fenómenos clínicos que caracterizan a esta enfermedad ocurren frecuentemente, la incidencia es baja. Por lo que toma importancia, la identificación de los anticuerpos antifosfolípidos mediante ensayos para su detección. El síndrome antifosfolípido no tiene cura, pero pueden prevenirse los eventos trombóticos corrigiendo los factores de riesgo para trombosis y usando una terapia con anticoagulante oral para el resto de la vida.

**Palabras clave:** síndrome antifosfolípidos, síndrome Hughes, microangiopatía trombotica, anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipinas, anticoagulantes lúpicos.

---

## **ABSTRACT**

Antiphospholipid Syndrome is a disease of the immune system (thrombophilia), which is characterized by the association of antiphospholipid antibodies with recurrent thrombosis, abortions or recurrent fetal losses and thrombocytopenia. Initially described in systemic lupus erythematosus, it also appears in people who do not meet the criteria of a known disease, so its identification and treatment acquire great importance in people with apparently inexplicable thrombotic phenomena and in women with abortions and recurrent fetal deaths without other cause recognizable. Although the clinical phenomena that characterize this disease occur frequently, the incidence is low. So it is important, the identification of antiphospholipid antibodies through tests for their detection. Antiphospholipid Syndrome has no cure, but thrombotic events can be prevented by correcting the risk factors for thrombosis and using an oral anticoagulant therapy for the rest of your life.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, Hughes syndrome, thrombotic microangiopathy, antiphospholipid antibodies, anticardiolipins, lupus anticoagulants.

---

## **INTRODUCCIÓN**

El término síndrome antifosfolípido describe la asociación de los anticuerpos antifosfolípidos a un cuadro clínico de hipercoagulabilidad, caracterizado por trombosis a repetición y por abortos o pérdidas fetales recurrentes, que a menudo se acompaña de trombocitopenia discreta o moderada.

Los anticuerpos antifosfolípidos son una familia de autoanticuerpos que reconocen varias combinaciones de fosfolípidos, proteínas unidas a fosfolípidos o ambos. De todos ellos, los más estudiados son los anticuerpos anticardiolipina, el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína-1.<sup>1</sup>

El síndrome antifosfolípido puede presentarse de forma aislada, denominándose síndrome antifosfolípido primario, o bien asociado a otras enfermedades autoinmune sistémicas,

fundamentalmente a lupus eritematoso sistémico (secundario). También se pueden detectar anticuerpos antifosfolípidos en infecciones, neoplasias o en relación con la toma de fármacos. Recientemente, se ha descrito un subgrupo de síndrome antifosfolípido en el que los pacientes desarrollan múltiples trombosis, sobre todo en los vasos de pequeño calibre de diversos órganos, durante un corto espacio de tiempo, que se ha denominado síndrome antifosfolípido catastrófico y que es responsable de una mortalidad de hasta un 30%.<sup>2</sup>

El tratamiento óptimo de los pacientes con síndrome antifosfolípido es controvertido y está en continua revisión, debido a que el número reducido de pacientes dificulta la elaboración de estudios prospectivos adecuados que permitan obtener conclusiones definitivas. Aunque parece clara la asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípido y trombosis, la actitud terapéutica no debe ir dirigida primariamente a la eliminación o a la reducción de los niveles de estos anticuerpos mediante recambios plasmáticos, gammaglobulinas intravenosas o inmunodepresores (excepto en el síndrome antifosfolípido catastrófico), ya que no existe una clara correlación entre los niveles de los anticuerpos antifosfolípidos y los episodios trombóticos.

El tratamiento de estos pacientes debe basarse en el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes y esteroides. Asimismo, en pacientes con este diagnóstico, deben ser reducidos o eliminados aquellos factores adicionales de riesgo vascular, tales como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo o el uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos.<sup>3</sup>

## **DESARROLLO**

### Historia

- 1906: Detección de los primeros anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con sífilis.
- Feinstein y Rappaport introducen el término anticoagulante lúpico por su frecuencia en pacientes con lupus eritematoso sistémico.
- Lechner. Publica la incidencia de trombosis arterial o venosa en pacientes con anticoagulante lúpico.
- 1957, Laurell y Nilsson. Primer reporte de asociación entre: serología para sífilis falso positivo; alteración de la coagulación y aborto recurrente.
- 1980 Firkin sugiere relación entre aborto recurrente y anticoagulante lúpico.

- Deme *et al*: En 40 pacientes con lupus eritematoso sistémico con antecedente de uno o más embarazos: 17 pacientes sin abortos; 23 pacientes con antecedentes de 60 abortos en total presentaban una alta frecuencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas. Se ha establecido una asociación entre anticoagulante lúpico y aborto, por un lado, y óbito fetal y retardo en el crecimiento intrauterino con anticuerpos anticardiolipinas
- Lockshin y col. sugieren que en mujeres con lupus eritematoso sistémico los anticuerpos anticardiolipinas serían un mejor test que el anticoagulante lúpico para identificar el riesgo de aborto u óbito fetal.
- 1983: Hughes describe por primera vez el síndrome antifosfolípidos.
- Love y Santoro presentan pacientes con lupus eritematoso sistémico: anticuerpos anticardiolipinas positivos 59%, pérdida fetal; anticuerpos anticardiolipinas negativos, 5% pérdida fetal.
- 1990: se descubre que anticuerpos anticardiolipinas necesitan de una proteína  $\beta 2$ -glicoproteína I del plasma para su acción.
- 1999 Kupfermine *et al*. El estado de hipercoagulabilidad aumenta el riesgo de pre eclampsia, desprendimiento de placenta, retardo en el crecimiento fetal y placenta previa. Analiza además, alteraciones genéticas y mutaciones. Importancia del infarto placentario.
- Se evalúa la anexina V: anticoagulante natural potente que actuaría previniendo la trombosis en la vellosidad, manteniendo la fluidez de la circulación.<sup>4</sup>

#### Incidencia

El síndrome antifosfolípido se presenta en mujeres (80%) entre los 20 y 40 años. Se detectan anticuerpos antifosfolípidos en 1-5% de jóvenes sanos. No todos los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos desarrollan trombosis (0,5 – 30%).

Según la Sociedad Americana de Reumatología, el 40 % de pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen resultados positivos de anticuerpos antifosfolípidos y solo la mitad de ellas presentan trombosis o tienen abortos espontáneos.

En pacientes jóvenes con infarto de miocardio, el 21 % desarrollan síndrome antifosfolípido, de igual manera en personas menores de 40 años con eventos cerebrovasculares isquémicos, se han asociado a éste síndrome.

También se ha descrito la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en otras enfermedades autoinmunes como en la artritis reumatoide, esclerosis sistémica progresiva y en el síndrome de Sjogren.<sup>5</sup>

### Etiopatogenia

El mecanismo patogénico es todavía desconocido. Los fosfolípidos son componentes esenciales de las membranas celulares y participan activamente en el sistema hemostático. Se ha sugerido la importancia de los anticuerpos antifosfolípidos en los síntomas asociados con el síndrome antifosfolípido a raíz de estudios en modelos animales y se plantean tres teorías:

- La primera teoría implica la activación de células endoteliales por la unión de anticuerpos antifosfolípidos, lo que produce un aumento de las moléculas de adhesión y altera la síntesis y secreción de citoquinas y prostaciclina.<sup>6</sup>

- Una segunda teoría se enfoca hacia un daño oxidativo del endotelio vascular. La lipoproteína de baja densidad oxidada es tomada por los macrófagos y daña las células endoteliales. Los autoanticuerpos para las lipoproteínas de baja densidad oxidadas se asocian con anticuerpos anticardiolipinas. Además, los anticuerpos anticardiolipinas, sólo se unen a cardiolipinas oxidadas, lo que sugiere que los anticuerpos anticardiolipinas sólo reconocen fosfolípidos oxidados.<sup>7</sup>

- Una tercera teoría se basa en la acción de los anticuerpos antifosfolípido sobre fosfolípidos involucrados en la regulación de la coagulación. Aunque poco se sabe acerca de la función de la beta-2 glucoproteína I, se conoce que actúa como un anticoagulante natural. Los anticuerpos antifosfolípido también actúan sobre la heparina, protrombina, proteína C reactiva y tromboplastina.<sup>8</sup>

Aún no está claro por qué los fosfolípidos celulares y los fosfolípidos unidos a proteínas son blancos de los anticuerpos. Puede ser necesario un daño en la membrana celular para que los anticuerpos antifosfolípidos se unan a las células. Así, algunos anticuerpos reaccionan con plaquetas activadas y células en apoptosis que exponen fosfolípidos aniónicos en su superficie al haber sufrido una pérdida de la normal distribución de los fosfolípidos de membrana.<sup>9</sup>

## Clasificación

### I - Primario

Se consideran aquellas formas donde no existen manifestaciones clínicas o biológicas de alguna otra enfermedad. El 50% de las pacientes obstétricas con síndrome antifosfolípido se incluyen en esta variante.

La mayoría no progresaran a un lupus eritematoso sistémico y pueden presentar períodos de remisión (clínica y de laboratorio) con escaso riesgo de manifestaciones trombóticas.<sup>10</sup>

II - Secundario: se presenta en pacientes con lupus u otras enfermedades del tejido conectivo (esclerosis sistémica o artritis reumatoide, etc.).<sup>10</sup>

### III - Asociado:

- Infecciones
- Fármacos
- Otras de muy baja frecuencia.

### Manifestaciones clínicas

- Manifestaciones reproductivas.

Aborto espontáneo recurrente, muerte fetal en el segundo o inicios del tercer trimestre, restricción del crecimiento fetal y pre eclampsia severa de inicio precoz (antes de las 28 semanas).<sup>11, 12</sup>

- Manifestaciones vasculares.

Trombosis arterial o venosa en cualquier territorio, pero más frecuente en las extremidades inferiores (síntomatología durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos orales).<sup>13-15</sup>

- Otras manifestaciones.

Trombocitopenia, alteraciones de las válvulas cardíacas, *livedo reticularis*, migraña, úlceras en extremidades inferiores, mielopatías, corea e hipertensión pulmonar.<sup>16-18</sup>

Los criterios clínicos aparecen en la [tabla I](#).

**Tabla I.** Criterios clínicos para diagnóstico

Criterios mayores
Abortos recurrentes
Muerte fetal en el 2do o 3er trimestre
Trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar
Trombosis arterial (accidente cerebrovascular, coronario)
Trombocitopenia
Criterios menores
VDRL (sífilis) falso positivo
Prueba de Coombs positiva
Anormalidades de válvulas cardíacas
<i>Livedo reticularis</i>
Migraña
Úlceras de pierna
Corea
Mielopatías
Hipertensión pulmonar
Necrosis avascular

Fuente: Síndrome antifosfolípidos y embarazo.<sup>4</sup>

Diagnóstico:

Técnicas de laboratorio

La presencia de anticuerpos antifosfolípido puede detectarse mediante:

I - Pruebas coagulométricas dependientes de fosfolípidos para anticuerpo anticoagulante lúpico.

De forma indirecta detectan la presencia de anticuerpos dirigidos contra la fracción fosfolipídica del complejo activador de la protrombina.

Además de las pruebas de coagulación rutinarias (tiempo de protrombina, de tromboplastina parcial o de cefalina, que son pocos sensibles), se emplean otras técnicas (tiempo de tromboplastina parcial activado o cefalina-caolín, de inhibición de la tromboplastina tisular diluida,

del veneno de víbora de Russel diluido, de caolín y de caolín modificado de Exner, que son muy sensibles).

## II - Técnicas reagínicas (serología luética falsamente positiva)

Indica la existencia de anticuerpos dirigidos contra una mezcla de cardiolipina, lecitina y colesterol. La positividad del VDRL con pruebas treponémicas negativas es un indicador indirecto de anticuerpos antifosfolípidos.<sup>19</sup> Este falso positivo siempre lo es a título bajo (<1/8), mientras que en la sífilis (reagina luética presente) se detecta a título alto.<sup>20</sup>

III - Inmunológicas en fase sólida (anticuerpos anticardilipinas): ELISA y radioinmunoensayo. Permite la caracterización del isotipo (IgG e IgM) y la cuantificación de los títulos. Los pacientes con mayor riesgo trombótico son los del isotipo IgG y con títulos moderados (20-80) o altos (superiores a 80); es decir, la especificidad de los anticuerpos anticardiolipinas aumenta con los títulos y es más alta para el isotipo IgG que el IgM.<sup>21</sup>

En pacientes con positividad para otros anticuerpos antifosfolípidos pero sin historia de fenómenos trombóticos, es especialmente útil la detección de anticuerpos anti-B2-glicoproteína I por inmunoensayo midiendo la reactividad inmunológica a un fosfolípido o a fosfolípidos unidos a proteínas (cardiolipina y B2-glicoproteína I, respectivamente); ello indica un mayor riesgo de trombosis futuras y, por lo tanto, la necesidad de profilaxis. También es útil en pacientes con historia clínica sugerente de síndrome antifosfolípido, pero con determinación negativa de anticuerpos antifosfolípidos por las otras técnicas.<sup>22</sup> Por tanto, aunque no está incluida en los criterios diagnósticos del síndrome, su presencia está fuertemente asociada con fenómenos de trombosis y con otros acontecimientos del síndrome antifosfolípidos.<sup>23,24</sup>

Un reciente consenso ha simplificado los criterios para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido:  
<sup>10</sup> presencia de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio.

### Manifestaciones clínicas:

-Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso dentro de cualquier tejido u órgano.

-Complicaciones del embarazo:



- una o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal en la décima semana de gestación o después de ella
- uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes o en la semana 34 de gestación
- tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la décima semana de gestación.

Parámetros de laboratorio:

- Anticuerpos anticardiolipinas: de los tipos IgG o IgM presentes en niveles moderados o altos en dos o más ocasiones y con al menos 6 semanas de intervalo (aún está pendiente de consenso definir lo que se considera niveles bajos, medios o altos; muchos laboratorios usan 15 ó 20 unidades internacionales de fosfolípidos como el umbral que separa los niveles bajos de los moderados de anticuerpos anticardiolipinas; otros definen el alto como 2,0 ó 2,5 veces el nivel medio de anticuerpos anticardiolipinas o como el percentil 99 de niveles de anticuerpos anticardiolipinas con respecto a la población normal).
- Anticuerpos anticardiolipinas-IgG: título medio (20-80) o alto (superior a 80).
- Anticuerpos anticardiolipinas-IgM: título medio (20-50) o alto (superior a 50).
- Anticuerpos antilúpicos: detectados en sangre en dos o más ocasiones con al menos 6 semanas de diferencia, de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia.

El diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario o secundario debe hacerse buscando la posible existencia de otra enfermedad autoinmune asociada. En el secundario es más frecuente la presencia de lesiones valvulares cardíacas, anemia hemolítica, de complemento sérico fracción C4 disminuido y neutropenia. No es infrecuente que la primera manifestación del lupus sea un síndrome antifosfolípido. Por ello se recomienda un tiempo de observación de al menos 5 años antes de diagnosticar a un paciente de síndrome antifosfolípido primario ([tabla II](#)).

Aunque los anticuerpos antifosfolípido también se presentan en asociación con otras patologías (infecciones, cáncer, uso de drogas, hemodiálisis), son anticuerpos IgM normalmente en niveles bajos y no se asocian con fenómenos trombóticos.<sup>25</sup>

**Tabla II.** Indicaciones para la determinación de los anticuerpos antifosfolípidos

Episodios repetidos de trombosis arteriales y venosas
Historia de tromboembolismo pulmonar repetido
Primer episodio de trombosis en territorio no habitual (cava, subclavia, seno longitudinal, Budd Chiari)
Edad inferior a 50 años en el primer episodio trombótico arterial
Muerte fetal o abortos de repetición (más de 3)
Edad superior a 50 años y trombosis en ausencia de ateromatosis
Trombopenia persistente
Lupus eritematoso sistémico
Serología luética falsa positiva
Pre eclampsia y eclampsia atípica
Crecimiento intrauterino retardado
Úlceras cutáneas trombóticas no inflamatorias
Engrosamiento o vegetaciones en válvulas cardíacas
<i>Livedo reticularis</i>
Corea
Microangiopatía trombótica. Hemorragia suprarrenal bilateral

Fuente: Laboratory Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome.<sup>25</sup>

#### Aspectos generales del tratamiento

La experiencia en el tratamiento de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y fenómenos trombóticos se basa sobre todo en estudios retrospectivos y, por tanto, de un valor limitado.<sup>26</sup>

#### Tratamiento tras un acontecimiento trombótico

Se ha observado en, al menos, tres estudios retrospectivos el efecto de los anticoagulantes para descender la recurrencia de trombosis.<sup>27</sup>

El nivel de protección contra trombosis venosas y arteriales se correlaciona directamente con el nivel de anticoagulación. Así, un tratamiento con warfarina de intensidad intermedia (INR, por sus siglas en inglés, *International Normalized Ratio*): 2,0-2,9) o alta (INR igual o superior a 3,0) reduce significativamente la recurrencia de trombosis con respecto a un tratamiento de baja intensidad (INR igual o inferior a 1,9).

La aspirina sola es ineficaz en la reducción del rango de recurrencias de trombosis.

Un tratamiento discontinuo con warfarina parece asociarse con un incremento en el riesgo de trombosis e incluso de muerte, sobre todo en los primeros 6 meses tras interrumpir la terapia anticoagulante, por lo que se debe mantener la profilaxis de forma indefinida.<sup>28</sup> Mantener una anticoagulación intermedia o alta es una cuestión que aún no está resuelta (complicaciones hemorrágicas).

No parece ser necesaria la terapia anticoagulante de por vida con acenocumarol/warfarina en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y un primer episodio de trombosis venosa, puesto que los anticuerpos antifosfolípidos pueden no estar relacionados con el hecho. La mayoría de expertos recomienda que todos los pacientes con síndrome antifosfolípido y una trombosis mayor (trombosis arterial o trombosis venosa profunda/embolismo pulmonar) o episodios recurrentes de trombosis, reciban de por vida anticoagulación para mantener un INR mayor o igual a 3,0.

Si a pesar de la terapia anticoagulante hay episodios recurrentes de trombosis, la dosis de acenocumarol/warfarina debe elevarse para subir el INR o añadir aspirina al tratamiento. Algunos pacientes serán innecesariamente tratados con estas recomendaciones, pero aún no pueden ser identificados.

Es habitual en estos pacientes la oscilación de los valores de anticoagulación, debido probablemente a la propia oscilación de los títulos de anticuerpos antifosfolípidos, por lo que se necesitan controles frecuentes de la coagulación.<sup>29</sup>

#### Profilaxis en pacientes sin trombosis

De forma general no está recomendada. Se recomienda aspirina (81 mg/día) en pacientes que presentan de forma persistente anticuerpos antilúpicos o títulos altos de anticuerpos anticardiolipinas del isotipo IgG, especialmente si coexisten otros factores de riesgo trombótico adicionales (hipertensión arterial, hiperlipidemia, tabaquismo, síndrome nefrótico o sedentarismo), o en presencia de anticuerpos anti-B2-glicoproteína I, aunque no está clara su capacidad de protección. Es importante evitar cualquier factor que predisponga a trombosis.

Es también necesaria la profilaxis de las trombosis venosas con heparina en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos sometidos a intervenciones quirúrgicas o a encamamiento prolongado y aconsejar a las mujeres no tomar anticonceptivos orales, especialmente con un alto contenido estrogénico. La hidroxiclороquina puede proteger contra trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico y un síndrome antifosfolípido secundario.

## Agentes inmunosupresores

No está probada la utilidad de corticoides ni de drogas citotóxicas (ciclofosfamida). Los niveles de anticuerpos anticardiolipinas parecen ser relativamente resistentes a la terapia inmunosupresora y hay poca evidencia de que estas drogas alteren el curso del estado de hipercoagulabilidad. No obstante, debe considerarse en pacientes que no respondan a la terapia antitrombótica o con ciertos órganos afectados.

## Tratamiento en situaciones específicas

### Enfermedad renal

El tratamiento es el mismo tanto si tienen enfermedad renal como si no. Los pacientes con evidencia de trombosis microangiopática en los glomérulos y pequeñas arterias o trombos en las grandes venas deben ser tratados.

En el fallo renal agudo se recomienda, aunque con resultados inciertos, plasmaféresis o corticoides y anticoagulación crónica (INR superior a 3) con o sin bajas dosis de salicilato. Los pacientes dializados con síndrome antifosfolípidos tienen mayor riesgo de trombosis.

### Trasplante renal

Los pacientes con historia de tromboembolismo y nefritis lúpica que han progresado a un estadio final de la enfermedad renal, pueden beneficiarse de terapia anticoagulante después del trasplante.

### Embarazo

El tratamiento ha evolucionado considerablemente. Recientemente se ha visto que la asociación de heparina con dosis bajas de aspirina era más efectiva que la aspirina sola para conseguir nacimientos vivos en mujeres con síndrome antifosfolípido y pérdidas de embarazos; no obstante, la dosis sigue siendo debatida.<sup>30</sup>

Así, las mujeres con pérdidas preembriónicas y embriónicas recurrentes y sin historia de tromboembolismo deben ser tratadas con 5 000 unidades de heparina dos veces al día, y con dosis mayores si existe historia de tromboembolismo; está menos claro en mujeres con pérdidas

durante el periodo fetal pero sin historia de tromboembolismo, aunque se recomienda tromboprofilaxis con 15 000-20000 U de heparina diarias.

Se debe practicar un Eco-Doppler de la circulación umbilical si aparecen signos de oclusión de la arteria umbilical o sufrimiento fetal, y realizar una inducción del parto o una cesárea si ello ocurre.

#### Manifestaciones hematológicas

Los pacientes con síndrome antifosfolípido y trombocitopenia moderada no suelen requerir tratamiento. En cambio, no está claro el manejo de una marcada trombocitopenia (alto riesgo de sangrado): se han recomendado corticoides y, si es necesario, globulina inmune intravenosa para obtener niveles superiores a 50 000/mm<sup>3</sup>. Terapia hormonal (danazol, andrógeno atenuado) y anticoagulación. La aspirina a dosis bajas también ha normalizado las plaquetas en algunos pacientes que no responden a esteroides orales. Otras posibilidades son dapsona y cloroquina.

#### Síndrome antifosfolípido catastrófico

Una minoría de pacientes con síndrome antifosfolípido presenta un síndrome agudo y devastador caracterizado por múltiples oclusiones vasculares simultáneas por todo el organismo, que conduce a la muerte en muchas ocasiones.

El síndrome antifosfolípido catastrófico se define por la afectación de, por lo menos, tres diferentes órganos sistémicos en un periodo de días o semanas con una histopatología de múltiples oclusiones de grandes o pequeños vasos.<sup>31</sup> El riñón es el más comúnmente afectado, seguido de los pulmones, el sistema nervioso central, el corazón y la piel.

En un 25% de los pacientes con este síndrome ocurre coagulación intravascular diseminada. Las manifestaciones microvasculares incluyen microangiopatía trombótica renal, distrés respiratorio del adulto, microinfartos cerebrales y microtrombosis miocárdicas. La mayoría de los pacientes con afectación renal tiene hipertensión, frecuentemente maligna, y requiere diálisis en un 25% de los casos. La muerte ocurre en un 50% de los casos y generalmente es por fallo multiorgánico.

El síndrome antifosfolípido catastrófico se puede desencadenar por infecciones, retirada de la terapia anticoagulante y uso de fármacos como anticonceptivos orales. Si se sospecha, se debe realizar plasmaféresis junto con una anticoagulación intensa.<sup>32</sup> La inmunosupresión no da buenos resultados.

## CONCLUSIONES

El síndrome antifosfolípido es una afección de gran importancia, pues la morbilidad y la mortalidad materna por eventos tromboembólicos, adquieren cada vez mayor preponderancia entre las causas de deceso en este grupo en particular.

En la bibliografía médica internacional se reconoce ampliamente esta entidad clínica, a pesar de su relativa baja incidencia, pero a juicio de los autores, en nuestro medio, y en Cuba aún es desconocida y, al parecer, no se dispone de medios de diagnósticos para detectar anticuerpos antifosfolípidos. Así, cuando se sospecha la enfermedad en cualquier paciente, este debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario integrado por reumatólogos, hematólogos, nefrólogos, neurólogos y obstetras, a fin de establecer un diagnóstico oportuno y brindar tratamiento y educación adecuados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nahas O, Serhal L, Germanos M, Abou Nakad S, Maalouly G, Haddad F, *et al.* Syndrome des antiphospholipides: À propos de 30 cas. JML. 2016[citado 29 jun 2017]; 64 (2): 78-83. Disponible en: <http://www.lebanesemedicaljournal.org/articles/64-2/original3.pdf>
2. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez Puerta JA, Ramos Casals M, *et al.* Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome. Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. Arthritis Rheum. 2006[citado 29 jun 2017];54(8):2568–2576. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22018/full>
3. Cervera R. Estrategias Terapéuticas en el Síndrome Antifosfolípido. Reumat Clínic. 2010[citado 29 jun 2017];6(1):37-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X09001004?via%3Dihub>
4. Correa A, Valderrama O, Angel R, Sáez J, Villablanca E. Síndrome antifosfolipidos y embarazo. Rev Chilena Obstet Ginecol. 2002 [citado 29 jun 2017];67(3):196-202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262002000300005>
5. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, *et al.* Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med.

1992[citado 29 jun 2017]; 117(12):997-1002.Disponible en: <http://annals.org/aim/article-abstract/705999/anticardiolipin-antibodies-risk-ischemic-stroke-venous-thrombosis>

6. Meroni PL, Raschi E, Camera M, Testoni C, Nicoletti F, Tincani A, *et al.* Endothelial activation by: a potencial pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. J Autoimmun. 2000[citado 29 jun 2017]; 15(2):237-240.Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841100904128>

7. Hörkkö S, Miller E, Dudl E, Reaven P, Curtiss LK, Zvaifler NJ, *et al.* Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids: recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest. 1996[citado 29 jun 2017]; 98(3):815-825.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507492>

8. Tincani A, Balestrieri G, Allegri F, Cinquini M, Vianelli M, Taglietti M, *et al.* Overview on anticardiolipin ELISA standardization. J Autoimmun. 2000[citado 29 jun 2017]; 15(2):195-197.Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841100903998>

9. Levine JS, Subang R, Koh JS, Rauch J. Induction of Anti-Phospholipid Autoantibodies by  $\beta$ 2-glycoprotein I Bound to Apoptotic Thymocytes. J Autoimmun. 1998 [citado 29 jun 2017]; 11(5): 413-424.Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841198902359>

10. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. Int J Womens Health.2017[citado 29 jun 2017]; 9: 331-345. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440030>

11. Jara LJ, Medina G, Cruz Cruz P, Olivares Rivera J, Duarte Salazar C, Saavedra MA. Non-Criteria or Seronegative Obstetric Antiphospholipid Syndrome? Isr Med Assoc J. 2017[citado 29 jun 2017]; 19(6):382-386.Disponible en: <https://www.ima.org.il/imaj/viewarticle.aspx?year=2017&month=06&page=382>

12. Sciascia S, Baldovino S, Schreiber K, Solfietti L, Radin M, Cuadrado MJ, *et al.* Thrombotic risk assessment in antiphospholipid syndrome: the role of new antibody specificities and thrombin generation assay. Clin Mol Allergy. 2016[citado 29 jun 2017]; 14:6.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947367>

13. Appel GB. Thrombotic Microangiopathies: Similar presentations, different therapies. *Cleve Clin J Med*. 2017 [citado 29 jun 2017]; 84(2):114-130. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/28198690/>
14. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016 [citado 29 jun 2017]; 3(2):75-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042235>
15. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 [citado 29 jun 2017]; 30 (1):133-148. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152169421630002X?via%3Dihub>
16. Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015 [citado 29 jun 2017]; 2015:53-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4877624>
17. Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM. Livedo reticularis: A review of the literature. *Indian Dermatol Online J*. 2015 [citado 29 jun 2017]; 6(5):315-321. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594389>
18. Pengo V, Denas G, Padayattil SJ, Zoppellaro G, Bison E, Banzato A, *et al*. Diagnosis and therapy of antiphospholipid syndrome. *Pol Arch Med Wewn*. 2015 [citado 29 jun 2017]; 125(9):672-677. Disponible en: <http://pamw.pl/en/issue/article/26307097>
19. Qi X, De Stefano V, Su C, Bai M, Guo X, Fan D. Associations of antiphospholipid antibodies with splanchnic vein thrombosis: a systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 [citado 29 jun 2017]; 94(4):e496. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602955>
20. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Ciucciarelli L, Cameli AM, Denas G, *et al*. An approach to differential diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome and related conditions. *Scientific World Journal*. 2014 [citado 29 jun 2017]; 2014:341342. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211159>
21. Shoenfeld Y, Meroni PL, Toubi E. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: are they separate entities or just clinical presentations on the same scale? *Curr Opin Rheumatol*. 2009 [citado 29 jun 2017]; 21(5):495-500. Disponible en:



[https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2009/09000/Antiphospholipid\\_syndrome\\_and\\_systemic\\_lupus.10.aspx](https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2009/09000/Antiphospholipid_syndrome_and_systemic_lupus.10.aspx)

22. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, *et al.* Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.* 2015[citado 29 jun 2017]; 2(1):e000078. Disponible en: <http://lupus.bmj.com/content/2/1/e000078>
23. 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 [citado 29 jun 2017];16(2):209. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4060447/>
24. Ibáñez S, Iruretagoyena M, Gutiérrez MA. Nuevas estrategias en el tratamiento del síndrome antifosfolípido. *Rev Méd Chile.* 2013[citado 29 jun 2017]; 141(8):1041-1048. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872013000800011&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013000800011&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
25. Pengo V, Bison E, Denas G, Jose SP, Zoppellaro G, Banzato A. Laboratory Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.*2017 [citado 29 jun 2017].Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1601331>
26. Mekinian A, Alijotas-Reig J, Carrat F, Costedoat Chalumeau N, Ruffatti A, Lazzaroni MG, *et al.* Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2017[citado 29 jun 2017];16(7): 730–734. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156899721730126X>
27. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis.* 1993[citado 29 jun 2017]; 52 (9): 689-692. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1005149/>
28. Sobrino Grande C, Villalobos Sánchez L, Valero Expósito M, García Villanueva MJ. Síndrome antifosfolípido. *Medicine.*2017[citado 29 jun 2017];12(27):1551–1559. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454121730029X>

29. Chan NC, Eikelboom JW, WeitzJI. Evolving Treatments for Arterial and Venous Thrombosis: Role of the Direct Oral Anticoagulants. *Circ Res*. 2016[citado 29 jun 2017]; 118(9):1409-1424. Disponible en: <http://circres.ahajournals.org/content/118/9/1409.long>
30. Levy RA, Dos Santos FC, de Jesús GR, de Jesús NR. Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy: Diagnostic Concepts. *Front Immunol*. 2015[citado 29 jun 2017];6:205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4423468/>
31. Dođru A, Ugan Y, Şahin M, Karahan N, Tunç ŞE. Catastrophic antiphospholipid syndrome treated with rituximab: A case report. *Eur J Rheumatol*. 2017[citado 29 jun 2017]; 4(2):145-147. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5473453>
32. Ortel TL, Erkan D, Kitchens CS. How I treat catastrophic thrombotic syndromes. *Blood*. 2015[citado 29 jun 2017]; 126(11):1285-1293. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/126/11/1285>

Recibido: 20 de julio de 2017

Aprobado: 30 de enero de 2018

Dr. Julio Antonio Vila Betancor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.  
Correo electrónico: [juliovila@infomed.sld.cu](mailto:juliovila@infomed.sld.cu)