

Síndrome antifosfolipídico: ¿existe un periodo preclínico?

Antiphospholipid syndrome: is there a preclinical period?

Pilar Llamas-Sillero* y Uriel Suárez

Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por trombosis arterial, venosa o microvascular, morbilidad obstétrica y manifestaciones no trombóticas diversas en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (AF) positivos de forma persistente^{1,2}. La prevalencia de SAF se estima en 50 por cada 100.000 personas y es cinco veces más frecuente en mujeres que en varones¹. El SAF catastrófico es una manifestación aguda grave y corresponde al 1% de los casos, caracterizada por microtrombosis en diferentes territorios propiciando la disfunción multiorgánica, con alta mortalidad (29-75%)³.

En ausencia de criterios diagnósticos para el SAF, los clínicos han utilizados los criterios «clasificatorios»: antes los de Sapporo (1999 y revisados en 2006)^{4,5} y ahora los del American College of Rheumatology (ACR) y la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) (2023)², intentando englobar un grupo heterogéneo de pacientes, con un propósito más de investigación que para confirmar el diagnóstico, guiar la terapia o el seguimiento. Existen escenarios que no permiten clasificarse como SAF con estos criterios, pero en la práctica clínica representan un dilema diagnóstico y terapéutico^{6,7}. Es el caso de los pacientes asintomáticos con anticuerpos AF positivos persistentes. Se sabe que estos anticuerpos pueden ser positivos también en condiciones no relacionadas con SAF (p. ej., personas con edad avanzada, enfermedades neoplásicas, embarazo), lo cual refleja su baja

especificidad^{1,8}. Por otra parte, la contribución al riesgo trombótico de cada tipo de anticuerpo AF es variable y suele ser aditiva en algunos casos². Por tanto, el riesgo de eventos trombóticos en este grupo de pacientes clínicamente asintomáticos representa una incertidumbre para el clínico.

Presentamos un caso de SAF que ilustra la evolución desde su etapa asintomática o preclínica, con presencia anticuerpos AF positivos y trombocitopenia leve, hasta un inicio clínico catastrófico.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 55 años de edad, con antecedentes de urticaria crónica idiopática en seguimiento y tratamiento por el servicio de alergología. En una analítica sanguínea de rutina se detectó trombocitopenia leve (128×10^3 ul [valores de referencia: 150-450]) confirmada, y sin alteraciones en el frotis de sangre periférica. Al ampliar el estudio, se evidenció triple positividad para anticuerpos AF a títulos elevados, medidos por técnica de ELISA: anti- β 2-glucoproteína I (anti- β 2GPI) IgG 188 U/ml (valores de referencia: 20-40), anticardiolipina (AcL) IgG 168 GPL (valores de referencia: 20-40), anticoagulante lúpico (AL) positivo (cribado con dRVVT y aPTT activado con sílica), estudio de mezclas y confirmatorio positivos. Se realizó una segunda determinación tras 12 semanas, persistiendo positivos.

Se instauró tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico (AAS) y se realizó un seguimiento periódico

*Correspondencia:

Pilar Llamas-Sillero
E-mail: pllamas@fjd.es

Fecha de recepción: 01-10-2024
Fecha de aceptación: 07-10-2024
DOI: 10.24875/RHT.M24000020

Disponible en línea: 23-10-2024
Hemost Trombos. 2024;1(1):35-38
www.revistahemostasiaytrombosis.com

en la consulta de coagulación, con persistencia de las alteraciones de laboratorio en la misma intensidad (títulos elevados de anticuerpos AF > 80 U/ml y trombocitopenia leve), en ausencia de manifestaciones clínicas compatibles con SAF ni con enfermedad autoinmune sistémica.

Cinco años después de haber detectado las alteraciones analíticas mencionadas, la paciente acude a urgencias por cianosis en el primer dedo del pie derecho de horas de evolución, acompañada de fiebre, dolor abdominal difuso y vómitos posprandiales. Los estudios analíticos en sangre mostraban trombocitopenia leve (100×10^3 ul), sin otras citopenias, sin alteraciones en el frotis de sangre periférica, sin disfunción renal o hepática. Los estudios de imagen (ultrasonografía Doppler y angiotomografía) revelaron infartos renales y esplénicos, además de trombosis en la aorta abdominal infrarrenal y en diversas porciones de la arteria poplítea derecha. No se detectaron adenopatías ni visceromegalias o lesiones sugestivas de neoplasia sólida. Los hemocultivos seriados fueron negativos. Se volvieron a repetir los estudios de autoinmunidad, resultando exclusivamente positivos los anticuerpos AF. Se inició tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina 60 mg subcutáneos cada 12 horas), se realizó trombectomía mecánica y se intentó revascularización transpoplítea de los troncos distales, con éxito parcial, aunque sin progresión clínica de la isquemia tisular. En la anamnesis no se detectó ningún desencadenante claro ni factor de riesgo cardiovascular o trombótico adicional.

Dados los hallazgos analíticos previos, se hizo el diagnóstico de SAF catastrófico probablemente primario y se instauró tratamiento con corticosteroides a dosis altas (metilprednisolona 500 mg intravenosos/día por 3 días), hidroxicloroquina (200 mg/día, vía oral), inmunoglobulinas (0,4 g/kg/día, intravenosa, por 5 días), anticuerpo monoclonal anti-CD20 (375 mg/m², intravenoso, en dosis única) y plasmaféresis (5 sesiones), logrando una evolución favorable. Posteriormente, en el seguimiento ambulatorio se mantuvo el tratamiento con corticosteroides orales en pauta descendente, hidroxicloroquina, AAS y acenocumarol para mantener un ratio internacional normalizado (INR) entre 2 y 3. Dado que no tenía una adecuada correlación entre las mediciones de sangre capilar (dispositivo POC: CooaguChek XS) y venosas de INR (método de Quick), se optó por continuar con la medición por método de Quick, manteniéndose en un rango terapéutico adecuado, sin presentar complicaciones hemorrágicas ni nuevos eventos trombóticos.

Discusión

Los pacientes con anticuerpos AF positivos sin eventos clínicos definitorios de SAF (etapa preclínica) se han asociado con un riesgo trombótico anual de entre el 1 y el 5% en población aparentemente sana, siendo más alta en pacientes con lupus eritematoso sistémico⁹. A pesar de la dificultad de predecir los eventos trombóticos en estos pacientes, se han utilizado las variables de laboratorio como potenciales marcadores. Tradicionalmente, se han definido como de alto riesgo a los casos «triple positivo», es decir, a la presencia de positividad para los tres anticuerpos (AL, AcL y anti- β 2GPI); los casos con AL persistentemente positivos; los «doble positivos» (AcL y anti- β 2GPI) y/o los títulos altos de anticuerpos AF^{8,10}. En estos casos de alto riesgo, algunos expertos han recomendado AAS a bajas dosis (75-100 mg/día) como profilaxis primaria; sin embargo, en un estudio prospectivo, los pacientes «triple positivos» tuvieron un riesgo anual de tromboembolia del 5%, que no disminuyó con el uso de AAS¹¹. Un ensayo clínico aleatorizado (APSALA) que intentó responder esta pregunta (AAS en profilaxis primaria) fue finalizado de forma temprana dada la baja tasa de trombosis, sin poder detectarse una reducción de eventos trombóticos¹².

Además de AAS, se suele recomendar HBPM en situaciones de alto riesgo, también con un bajo nivel de evidencia^{8,10}. Aun así, sigue siendo un enigma la ventana real de tiempo hasta la presentación clínica. Estos anticuerpos no causan *per se* complicaciones trombóticas en sujetos sanos; pero pueden ser un primer *hit* que varía dependiendo de factores genéticos, étnicos y geográficos dada la distribución variable del SAF en los estudios epidemiológicos⁸. Según la hipótesis del segundo *hit*, algunos factores logran disparar el proceso trombótico, actuando de estresores biológicos (p. ej., infecciones virales [virus de la hepatitis B, C, virus de la inmunodeficiencia humana, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave] o bacterianas [*Coxiella burnetii*]) y llevando finalmente al desarrollo de un SAF⁸.

En la práctica clínica, estos pacientes con perfil de anticuerpos AF positivos sin criterios clasificatorios de SAF deberían evaluarse de forma periódica en búsqueda de manifestaciones no solo trombóticas (microvasculares, cardíacas, obstétricas), y valorar dinámicamente el riesgo de eventos trombóticos (enfermedades autoinmunes sistémicas concomitantes, así como factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad tromboembólica venosa)², para poder

establecer medidas preventivas intentando atenuar el riesgo de los factores modificables. Sin embargo es probable que estas medidas sean insuficientes en algunos casos, siendo necesarios estudios prospectivos y comparativos que nos enseñen qué intervenciones pueden ser útiles de forma temprana.

En cuanto al SAF catastrófico, la mayoría suelen ser primarios y se desarrollan en los primeros cinco años de seguimiento tras el diagnóstico de SAF y en la mitad de los casos suele ser la manifestación inicial³. Sin embargo, al ser una condición extremadamente rara, hay pocos estudios que permitan dilucidar la prevalencia real, incidencia y ventana de tiempo desde la detección de anticuerpos AF. Los últimos datos del registro CAPS demuestran que el compromiso arterial periférico, como en nuestro caso, está presente solo en el 37% de los casos y los infartos renales en el 8,7%¹³. Las manifestaciones clínicas más frecuentes suelen ser renales, pulmonares y del sistema venoso periférico¹³. A pesar de la alta mortalidad, los datos de este registro muestran que el 66% de los casos suelen estar libres de síntomas bajo terapia anticoagulante a un seguimiento de 67 meses¹⁴. Se debe sospechar SAF catastrófico en los casos que presenten este tipo de compromiso multisistémico y grave en un corto periodo de tiempo, para tratar tanto los potenciales desencadenantes como la tormenta inflamatoria y trombótica.

Actualmente, los anticoagulantes de elección para la profilaxis secundaria son los antagonistas de la vitamina K¹⁰. Habitualmente la medición del INR se hace usando el tiempo de protrombina con el método de Quick usando sangre venosa^{15,16}. Sin embargo, dados los controles frecuentes de INR requeridos en estos casos, muchos pacientes se monitorizan con dispositivos *point-of-care* (POC), obteniendo usualmente buenas correlaciones para INR entre 1,5 y 4,5¹⁶. No obstante, podrían existir elevaciones falsas de INR por la interferencia del AF (principalmente con AL y anti-β2GPI) con los reactivos (tiempos de tromboplastina recombinantes) en los dispositivos POC^{15,16}. Esto puede llevar a una inadecuada dosificación de la terapia anticoagulante, con el consiguiente riesgo que conlleva. Un enfoque práctico puede ser restringir el uso de POC a pacientes con SAF en quienes la concordancia entre el INR digital y venoso sea > 0,5 y mantenida, independientemente de si son o no positivos para AL¹⁵. En caso de que no exista concordancia, se prefiere continuar con la medición de INR de sangre venosa, preferiblemente con el método de Owren (tiene menos sensibilidad a la interferencia)¹⁶. Existen otros métodos que podrían ser útiles, sin embargo no se ha establecido

un rango terapéutico de forma sistemática que permita estandarizarse, como por ejemplo para el factor X cromogénico, la actividad anti-Xa, los ensayos basados en ecarina cromogénica y la generación de trombina¹⁵.

Conclusiones

No existe estandarización del seguimiento clínico de pacientes con anticuerpos AF positivos sin manifestaciones clínicas de SAF. A pesar de las medidas profilácticas recomendadas para los casos con anticuerpos AF positivos de «alto riesgo» en etapas preclínicas, estos pueden presentarse con manifestaciones catastróficas de la enfermedad. La interferencia de los anticuerpos AF puede llevar a la discrepancia del INR (capilar vs. venoso) y, por tanto, a un control inadecuado de la terapia anticoagulante con antagonistas de la vitamina K en estos casos.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in the general population. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;23(12):85.

2. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, A et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(10):1687-702.
3. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. What we know and what we don't know about catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(SI):SI46-SI53.
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309-11.
5. 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(2):295-306.
6. Cecchi I, Radin M, Foddai SG, Arbrile M, Barinotti A, Rubini E, et al. "How we treat" clinical dilemmas in antiphospholipid syndrome: A case-based approach. *Eur J Intern Med.* 2023;107:1-6.
7. Crowther M, Erkan D. A new approach to antiphospholipid antibody syndrome. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(7):102226.
8. Grygiel-Górniak B, Mazurkiewicz Ł. Positive antiphospholipid antibodies: observation or treatment? *J Thromb Thrombolysis.* 2023;56(2):301-14.
9. Zuo Y, Barbhaiya M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in persistently antiphospholipid antibody-positive individuals: where do we stand in 2018?. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(11):66.
10. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-304.
11. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011;118(17):4714-8.
12. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2382-91.
13. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1120-4.
14. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):530-3.
15. Cohen H, Efthymiou M, Devreese KMJ. Monitoring of anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(4):892-908.
16. Noordermeer T, Urbanus RT, Wong CY, Jansma JJ, Wiersma NM, Zivkovic M, et al. Interference in point-of-care international normalized ratio monitoring in patients with lupus anticoagulant is correlated with anti-β2-glycoprotein I antibody titers. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;7(1):100011.