

Síndrome Antifosfolípido

J.A. Castellano Cuesta⁽¹⁾, N. Fernández-Llanio Comella⁽¹⁾, A. Pérez Torres⁽¹⁾, A. Blanes Gallego⁽²⁾, R. Sánchez Roi⁽³⁾, E. Monzó Castellano⁽⁴⁾, F. López Chuliá⁽⁴⁾.

⁽¹⁾Sección de Reumatología, ⁽²⁾Servicio de Medicina Interna, ⁽³⁾Sección de Neurología, ⁽⁴⁾Servicio de Hematología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

CONCEPTO

El síndrome antifosfolípido (SAF) o síndrome de Hughes es una enfermedad autoinmune sistémica en la cual el proceso patológico subyacente es la trombosis. El síndrome ha sido definido desde el punto de vista clínico por la presencia de trombosis arteriales, venosas o de pequeño vaso y/o por una historia de problemas obstétricos (abortos

repetidos, muertes fetales recurrentes o nacimientos prematuros debidos a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria). Dichas alteraciones se asocian a la positividad de anticuerpos antifosfolípido (AAF), de los cuales, los más conocidos son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (AAC) y los anticuerpos anti-β2 glicoproteína I (β2GPI). Las manifestaciones clínicas, muy variadas, pueden afectar cualquier órgano o tejido

Tabla 1: **Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en diferentes grupos poblacionales**

Grupo Poblacional Estudiado	Prevalencia de AAF (%)
• LES	30 % - 40 %
• LES con osteonecrosis sintomática	73 %
• Morfea generalizada	70 %
• Síndrome de Sjögren	11 % - 34 %
• Receptores de trasplante cardíaco	83 %
• Síndrome de Sneddon	42 %
• Ángor inestable	45 %
• Infarto de miocardio < 60 años	12 % - 21 %
• Valvulopatías cardíacas inespecíficas	21 %
• HT pulmonar tromboembólica	20 %
• HT pulmonar primaria	10 %
• Ictus encefálicos no seleccionados	6,8 %
• Ictus encefálicos en jóvenes	18 % - 46 %
• Insuficiencia renal terminal	19 %
• Pacientes HIV positivos	59 %
• Hepatitis C	37 %
• Periodontitis crónica	16 % - 19 %
• Polimialgia reumática/Arteritis temporal	36 %
• Adenocarcinoma de ovario	35 %
• Linfomas no-Hodgkin	26 %
• Personas asiáticas con neoplasias y trombosis	60,6 %
• Preeclampsia	11 % - 29%
• Abortos recurrentes	10 % - 15%
• Tratamiento neuroléptico	26 %
• Sordera neurosensorial	27 %
• Púrpura trombocitopénica idiopática	29 %
• Tromboembolismo venoso	3 % - 17 %
• Personas com anafilaxia de tipo alimentario	17 % - 28 %
• Personas sanas mayores de 65 años	7 % - 12 %
• Personas con migraña	12 %
• Lepra	16 % - 45%

Tabla 2: **Enfermedades asociadas con la presencia de AAF y SAF**

Autoinmunes	LES, síndrome lupus-like, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica, dermatomiositis, polimiositis, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, polimialgia reumática, arteritis de la temporal, enfermedad de Behçet, poliarteritis nodosa, poliangeítis microscópica, policondritis recidivante, vasculitis leucocitoclástica, otras vasculitis, púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, miastenia gravis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Degos y hepatitis crónica activa.
Infecciosas	Sífilis, lepra, tuberculosis, Mycoplasmas, enfermedad de Lyme, fiebre Q, leptospirosis, leishmaniasis, fiebre botonosa mediterránea, fiebre tifoidea, Legionella, endocarditis, sepsis bacteriana, Klebsiella, malaria, Toxoplasma, Pneumocystis jirovecii, infección por HIV, hepatitis A, B y C, herpes virus, virus varicela-zóster, adenovirus, parvovirus B19, rubéola, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del sarampión y de la parotiditis.
Hematológicas	Síndromes linfoproliferativos crónicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no-Hodgkin, leucemias, mieloma múltiple, gammopatías monoclonales, macroglobulinemia de Waldenström, síndromes mieloproliferativos crónicos, micosis fungoides, púrpura trombocitopénica trombótica, mielofibrosis, policitemia vera, enfermedad de von Willebrand, anemia perniciosa, anemia de células falciformes.
Neoplasias sólidas	Adenocarcinomas de pulmón, ovario, mama, cervix, gástricos, esofágicos, colónicos, renales, de próstata, melanomas, mesoteliomas, mixomas, timomas, colangiocarcinomas y otros.
Fármacos y tóxicos	Clorpromacina, clozapina, otras fenotiacinas, fenitoina, hidralazina, procainamida, quinidina, quinina, isoniacida, propiltiouracilo, interferón alfa, estreptomina, talidomida y cocaína.
Otras	Síndrome de Sneddon, esclerosis múltiple, migraña, hepatopatía alcohólica, cirrosis criptogénica, enfermedad de Crohn, pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, síndrome de Down.

y cualquier tipo o tamaño de vaso sanguíneo⁽¹⁻⁴⁾. El SAF es, probablemente, la trombofilia adquirida más frecuente.

edades, sobre todo en personas jóvenes (edad media al inicio, entre 20 y 40 años). Se ha descrito incluso en niños de menos de un año edad, así como en ancianos.

EPIDEMIOLOGÍA

No se conoce con exactitud la incidencia y prevalencia de los AAF y del SAF en la población general. Varía dependiendo del grupo poblacional que se investigue (tabla 1). En diferentes estudios se han detectado AAF entre el 2% y el 5% de las personas sanas y la prevalencia de dichos autoanticuerpos tiende a aumentar con la edad. Algunos autores han cifrado la incidencia del SAF en 5 casos nuevos/100.000 habitantes/año y la prevalencia en 40-50 casos/100.000 habitantes.

El SAF es más frecuente en mujeres que en hombres (relación 4:1) y se presenta en todas las

ETIOLOGÍA Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

La etiología es desconocida. Existen formas primarias o idiopáticas (SAF primario), formas asociadas a lupus eritematoso sistémico (LES), a síndrome lupus-like o a otras enfermedades autoinmunes sistémicas o reumatológicas. Asimismo, puede asociarse a infecciones, a neoplasias, al uso de determinados fármacos y a otras enfermedades (tabla 2).

En una serie prospectiva de 1.000 pacientes con SAF descrita por el Euro-Phospholipid Project Group se observaron 53,1% de SAF primarios, un 36,2%

asociados a LES, un 5% asociados a síndrome lupus-like, un 2,2% asociados a síndrome de Sjögren, un 1,8% asociados con artritis reumatoide, un 0,7% asociados a esclerosis sistémica, un 0,7% asociados a vasculitis sistémica y un 0,5% a dermatomiositis⁽⁵⁾. En algunas series hasta el 12% de los casos de AAF se pudieron atribuir al uso de fármacos.

Las manifestaciones clínicas del SAF son frecuentes en las formas primarias de enfermedad, en las asociadas a LES y a otras conectivopatías. En las formas secundarias al uso de fármacos, neoplasias o infecciones, sólo suelen presentarse AAF de forma asintomática. La posibilidad de aparición de un verdadero SAF en estos casos es mucho menor, aunque también puede ocurrir, lo cual debe ser tenido en cuenta cuando existan sospechas clínicas de su presencia.

PATOGENESIS

La interacción precisa de factores ambientales y genéticos que producen el SAF es desconocida. Sin embargo, los anticuerpos con especificidades heterogéneas dirigidos contra fosfolípidos cargados negativamente o contra proteínas que se unen a fosfolípidos (cofactores), parecen desempeñar un papel patogénico significativo. Los autoanticuerpos presentes en la mayoría de los pacientes con SAF y detectados en los ensayos de laboratorio habituales van dirigidos contra la β 2GPI y la protrombina. Otros autoanticuerpos pueden también asociarse con SAF, pero su significación patogénica y clínica es menos conocida (tabla 3).

Se han propuesto una serie de mecanismos que incluyen la acción de los AAF sobre las células endoteliales, monocitos, plaquetas y complemento entre otras dianas patogénicas: a) las células endoteliales, inhibiendo la producción de prostaciclina e induciendo la expresión de moléculas de adhesión, citoquinas inflamatorias, endotelina-1, factor tisular, sustancias procoagulantes y apoptosis celular; b) las plaquetas, induciendo su activación y agregación; c) inhibición de la fibrinólisis; d) otros inhibidores de la coagulación (sistema trombina- trombomodulina - proteína C - proteína S - antitrombina III); e) sobre la β 2GPI, cofactor que unido a la cardiolípi-na constituye el verdadero epítipo sobre el que actúan los AAC; f) Otros cofactores y dianas (protrombina, kininógenos, factor XI, factor XII y LDL oxidadas); g) El papel proaterogénico de los complejos LDL oxidadas/ β 2GPI/auto-anticuerpos al ser fagocitados por los macrófagos; h) los Ac anti- β 2GPI

Tabla 3: **Antígenos contra los cuales van dirigidos los AAF**

Fosfolípidos de carga negativa:

- Cardiolípi-na
- Fosfatidilserina
- Fosfatidilcolina
- Fosfatidilinositol
- Fosfatidilglicerol
- Acido fosfatídico

Fosfolípidos de carga neutra:

- Fosfatidiletanolamina

Cofactores y otros antígenos:

- β 2GPI
- Protrombina
- Anexina V
- Proteína C
- Proteína S
- Factor tisular
- Factor XI
- Trombomodulina
- LDL oxidadas
- Kininógenos
- Sulfatidas

neutralizan a la β 2GPI que en condiciones fisiológicas inhibe la agregación y adhesión plaquetaria dependiente del factor von Willebrand; i) la placenta, donde los autoanticuerpos compiten con la anexina V (proteína anticoagulante) por su unión a los fosfolípidos, generando el desarrollo de trombosis intraplacentarias; j) El factor nuclear kB (NFkB) y la proteína-quinasa activada por mitógenos p38 (p38 MAPK) son importantes mediadores de algunos de los procesos anteriores y k) Por último, se ha propuesto que, después de la activación de células endoteliales, monocitos y plaquetas por los AAF, se induce un estado procoagulante, el cual es mediado fundamentalmente por el incremento de la síntesis de factor tisular y Tromboxano A2. La activación de la cascada del complemento podría cerrar el círculo patogénico y provocar trombosis, a menudo en presencia de un segundo estímulo.

Hipotéticamente, antígenos bacterianos o víricos podrían promover el desarrollo de AAF a través de un mecanismo de mimetismo molecular, sobre todo en los casos de síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS).

Los factores genéticos pueden jugar un importante papel en la aparición de este síndrome, ya

que existen familias en las que varios de sus miembros presentan AAF. También se ha observado relación de la enfermedad con algunos antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DR4, -DR5 -DR7, DRW53, -DQB1*0302, el haplotipo DQB1*0604/5/6/7/9-DQA1*0102-DRB1 *1302 y el DQB1*0303-DQA1*0201-DRB1*0701). Además, ciertos polimorfismos de la molécula β 2GPI se asocian con SAF (por ejemplo, polimorfismos en el codón 316 -Trp316Ser-). Por otra parte, se han descrito ciertas diferencias clínicas e inmunológicas entre diferentes grupos étnicos.

Junto a los títulos altos de AAF pueden actuar otros factores de riesgo trombogénico como son la hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia, tabaquismo, sedentarismo, reposo prolongado, toma de anticonceptivos o estrógenos, embarazo, puerperio, cirugía, la existencia de valvulopatías cardíacas, neoplasias, ciertas enfermedades como el LES o el síndrome de Behçet o coagulopatías como la mutación del factor V Leiden, deficiencia de antitrombina III, deficiencia adquirida de proteína S, resistencia a la proteína C activada (RPCa), actividad o niveles elevados de factor tisular, niveles elevados de fragmentos de activación de protrombina (F1+F2) y la hiperhomocisteinemia.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL SAF DEFINIDO

Los criterios preliminares para la clasificación del SAF definido (Criterios de Sapporo) fueron establecidos en 1999 y su finalidad no era el diagnóstico de un paciente concreto (para lo cual no alcanzaban una sensibilidad adecuada), sino la clasificación y homogeneización de pacientes con vistas a la realización de ensayos clínicos⁽³⁾. En un estudio de validación de dichos criterios preliminares se apreció una sensibilidad de 0,71, especificidad de 0,98, valor predictivo positivo de 0,95 y valor predictivo negativo de 0,88.

Estos criterios han sido actualizados en Sydney por un grupo de expertos en el año 2006⁽⁴⁾. Las diferencias fundamentales con respecto a los anteriores son la aplicación de definiciones específicas para los términos preeclampsia, eclampsia e insuficiencia placentaria; la necesidad de estratificar a los pacientes en determinados grupos de riesgo de trombosis, según la presencia o no de otros factores de riesgo trombogénico asociados, ya sean adquiridos o hereditarios; la necesaria separación al menos de 12 semanas en lugar de 6, de dos test diagnósticos positivos

(para seleccionar sólo los casos persistentemente positivos); y la inclusión de los anticuerpos anti- β 2GPI como criterio de laboratorio. El diagnóstico de clasificación debe ser evitado si entre la manifestación clínica y el test de laboratorio existe una separación menor de 12 semanas o mayor de 5 años. Su capacidad discriminativa deberá ser ampliamente estudiada en el futuro. Para su cumplimiento se ha de dar al menos un criterio clínico y uno de laboratorio:

a) Criterios clínicos

- Uno o más episodios clínicos de trombosis venosa y/o arterial y/o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano, demostrada por criterios objetivos validados (por ejemplo, por técnicas de imagen o histológicas -trombosis sin vasculitis-). Las trombosis venosas superficiales quedan excluidas como criterio diagnóstico.
- Historia obstétrica caracterizada por: a) una o más muertes fetales (>10 semanas de gestación), sin explicación alternativa, con morfología fetal normal por ecografía o examen directo y/o b) uno o más nacimientos prematuros (<34 semanas) de un neonato morfológicamente normal, debidos a preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria y/o c) Tres o más abortos inexplicados consecutivos (<10 semanas de gestación), una vez excluidas otras causas de abortos (hormonales, cromosómicas o anatómicas, maternas y paternas)

b) Criterios de laboratorio

- Anticoagulante lúpico (AL) positivo en plasma, determinado en dos o más ocasiones con 12 semanas o más de diferencia entre estas dos determinaciones. Debe realizarse de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ver los puntos 2, 3 y 4 de la tabla 5).
- Anticuerpos anticardiolipina (AAC) positivos en suero o plasma, a título medio o alto (>40 GPL o MPL o > del percentil 99), de los isotipos Ig G y/o Ig M, determinados en dos o más ocasiones con 12 semanas o más de diferencia entre estas dos determinaciones. Deben ser medidos por un método de ELISA estandarizado para anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GPI.
- Anticuerpos anti- β 2GPI de los isotipos Ig G y/o Ig M en suero o plasma, presentes en dos o más ocasiones, a título medio o alto (>40 GPL o MPL o > del percentil 99) separadas al menos 12 semanas, determinados por un test de ELISA, de acuerdo a los procedimientos recomendados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE SAF PRIMARIO

Según Piette, para realizar el diagnóstico de SAF primario en un determinado paciente (y diferenciarlo de las formas asociadas a LES) han de estar ausentes todas y cada una de las manifestaciones siguientes⁽⁶⁾:

- Rash malar en vespertilio.
- Lesiones cutáneas discoides.
- Ulceraciones orales, faríngeas o nasales (excepto ulceración o perforación del tabique nasal).
- Artritis franca.
- Pleuritis en ausencia de embolismo pulmonar o insuficiencia cardíaca.
- Pericarditis en ausencia de infarto de miocardio o uremia.
- Proteinuria persistente mayor de 0,5 gr/día, debido a glomerulonefritis relacionada con inmunocomplejos, comprobada por biopsia.
- Linfopenia menor de 1.000/mm³.
- Anticuerpos anti-DNA nativo.
- Anticuerpos anti-ENA.
- ANA >1:320.
- Tratamiento con fármacos conocidos que inducen AAF.

Es preciso realizar un seguimiento mayor de 5 años desde la manifestación clínica inicial, ya que algunos casos evolucionan a LES cinco a diez años después de la primera manifestación clínica. La presencia de anticuerpos antinucleosomas o un test de Coombs positivo podría ayudar a predecir los pacientes que desarrollarán LES en el futuro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones clínicas del SAF se relacionan en la tabla 4. La mayoría de ellas se deben a la existencia de fenómenos trombóticos venosos y arteriales que afectan a los diferentes órganos o tejidos. Así, según la localización de las mismas, pueden aparecer alteraciones obstétricas y fetales, neurológicas, oftalmológicas, cardíacas, pulmonares, renales, digestivas, cutáneas y/o hematológicas⁽¹⁻²³⁾. En más del 20% de los casos aparecen trombosis venosas, trombocitopenia, abortos o pérdidas fetales recurrentes, ictus cerebrales, ataques isquémicos transitorios, migraña y livedo reticularis. Entre el 10% y el 20% de los casos puede aparecer enfermedad valvular cardíaca, preeclampsia o eclampsia, nacimientos prematuros, anemia hemolítica y enfermedad arterial coronaria. Con una frecuencia menor del 10% aparece epilep-

sia, demencia vascular, corea, trombosis retiniana de origen venoso o arterial, amaurosis fugax, hipertensión pulmonar, úlceras cutáneas (generalmente en las piernas), gangrena digital, osteonecrosis, nefropatía trombótica e isquemia mesentérica. Más raramente, en menos del 1% de los casos, aparecen manifestaciones como hemorragia suprarrenal, mielitis transversa o síndrome de Budd-Chiari⁽³⁹⁾.

SAF catastrófico

Constituye la manifestación más grave del SAF con una mortalidad inicial del 50 % a pesar de un tratamiento correcto. Se desencadena bruscamente, a veces precedido por infecciones, cirugía, traumatismos, fármacos (por ejemplo, anticonceptivos orales) o tras retirar el tratamiento anticoagulante. Se presenta en menos del 1% de los pacientes y consiste en el desarrollo de una microangiopatía trombótica generalizada que afecta varios órganos simultáneamente o en un corto período de tiempo. De este modo, puede afectar al riñón (78%), pulmón (56%), corazón (50%), piel (50%), sistema nervioso central (30%), intestino, hígado, suprarrenales y vasos periféricos de las extremidades. En menos ocasiones, se presenta como una oclusión generalizada de grandes vasos. La trombocitopenia, la anemia hemolítica y la coagulación intravascular diseminada son manifestaciones frecuentes⁽²⁴⁾.

Es un cuadro clínico de evolución muy grave que generalmente requiere tratamiento en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Las complicaciones cardíacas, pulmonares y el fallo multiorgánico son las principales causas de muerte. En más del 65 % de los pacientes que sobreviven no se vuelven a repetir nuevos eventos trombóticos en seguimientos medios de 67 meses. En el 26 % se repiten episodios trombóticos, el 15% sufrirán alteraciones funcionales importantes y el 16 % mueren en los próximos años, la mitad de ellos a consecuencia del SAF⁽²⁵⁾.

Asociación con neoplasias

Se ha descrito la presencia de AAF y de SAF en pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos, sobre todo en los de mayor edad. Así, en una serie de pacientes con linfoma no Hodgkin se observaron AAF en un 26 % de los casos, pero sólo una minoría de ellos sufrían un verdadero SAF. También se han descrito casos aislados de SAF asociados a linfomas de Hodgkin, linfomas de células T periféricos, micosis fungoides, leucemias, adenocarcinomas de pulmón, mama, ováricos, gástricos, renales, melanomas, mesoteliomas, mixomas y colangiocarcinomas.

Tabla 4: **Manifestaciones clínicas del SAF**

Trombosis	venosas, arteriales o de pequeño vaso, recurrentes.
Obstétricas y fetales	Abortos tempranos o muertes fetales recurrentes, nacimientos prematuros, retraso del crecimiento intrauterino, preeclampsia, eclampsia, abrupcio placentae, síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), trombosis maternas, infarto cerebral y síndrome cardio-pulmonar postparto.
Hematológicas	Trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evans, neutropenia, necrosis de la médula ósea, síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombocitopénica trombótica y coagulación intravascular diseminada, síndrome HELLP.
Neurológicas	Isquemia cerebral transitoria, infartos cerebrales (sobre todo multifocales), embolismos arteriales, trombosis de los senos venosos, demencia multiinfarto, amaurosis fugax, síndrome de Sneddon, epilepsia, migraña, mielitis transversa, corea, hemibalismo, ataxia cerebelosa, miastenia gravis, alteraciones esclerosis múltiple-like, alteración de pares craneales, encefalopatía aguda, síndrome de Guillain-Barré, pseudotumor cerebri, nistagmo, mononeuritis múltiple, neuropatías periféricas y alteraciones neuropsiquiátricas.
Oftalmológicas	Trombosis venosas y arteriales, neuropatía óptica isquémica, dilatación y tortuosidad venosa, microaneurismas, exudados algodonosos, hemorragias vítreas, neovascularización, desprendimiento de retina, glaucoma neovascular y ptisis bulbi.
Cardíacas	Alteraciones valvulares mitral y aórtica (engrosamiento y deformidad, vegetaciones o masas), coronariopatía en personas jóvenes, microangiopatía trombótica miocárdica, disfunción ventricular, rotura de músculos papilares de causa isquémica, trombos intracardiácos, pericarditis, taponamiento pericárdico, oclusiones de la angioplastia, trombosis de injertos vasculares de derivación y protésicos.
Pulmonares	Tromboembolismo pulmonar, microtrombosis pulmonar, trombosis arterial pulmonar, hipertensión pulmonar, alveolitis fibrosante, hemorragia alveolar difusa, aneurismas arteriales y distrés respiratorio del adulto.
Renales	Trombosis o estenosis de la arterias y venas renales, microangiopatía trombótica, glomerulonefritis, hipertensión arterial refractaria, alteraciones del sedimento, proteinuria, insuficiencia renal y trombosis de un riñón trasplantado.
Cutáneas	Lívido reticularis, úlceras en miembros inferiores, pápulas y nódulos dolorosos, púrpura pseudovasculítica, gangrena digital, ulceraciones cutáneas necróticas extensas, tromboflebitis superficiales, fenómeno de Raynaud, hemorragias subungueales, anetoderma, vasculopatía livedoide con atrofia blanca, microhemorragias en la capilaroscopia periungueal.
Otras manifestaciones	Arteriosclerosis acelerada, enfermedad de Addison, hipopituitarismo (síndrome de Sheehan), síndrome de Budd-Chiari, hiperplasia nodular regenerativa hepática, infartos viscerales, necrosis intestinal, perforación del tabique nasal, necrosis ósea avascular, sordera neurosensorial, trombosis de órganos trasplantados, anafilaxia alimentaria.

En algún caso excepcional, el hecho de realizar la biopsia del tejido tumoral ha sido el motivo desencadenante, aparente, de un SAF catastrófico.

Asociación con infecciones

Se han descrito AAF y, en menor proporción, verdaderos cuadros de SAF asociados a una gran variedad de infecciones víricas o bacterianas. Esto, unido a la observación del desencadenamiento aparente de casos de SAF catastrófico debido a procesos infecciosos, debe alertar al clínico para mantener un elevado índice de sospecha que le permita iniciar tratamiento precoz e intensivo de todos los cuadros infecciosos que sufran estos pacientes.

Asociación con fármacos

Los AAF en las formas autoinmunes de la enfermedad (SAF primario, secundario a LES o a otras conectivopatías) van dirigidos contra un rango más amplio de fosfolípidos que en los casos secundarios a fármacos. Quizá por éste motivo los fármacos inducen AAF, pero rara vez son responsables del desarrollo del SAF.

La inducción de AAF por fenotiacinas es muy frecuente, pero la mayoría de las veces cursa de forma asintomática, sin embargo los casos inducidos por procainamida se acompañan de trombosis hasta en el 50% de las ocasiones. Cuando aparece trombosis, además de suspender el fármaco inductor, habrá que tratar con anticoagulación durante varios meses, hasta que desaparezcan los autoanticuerpos.

LABORATORIO

En la serie de 1.000 pacientes con SAF del Euro-Phospholipid Project Group los hallazgos inmunológicos más relevantes fueron los siguientes: AAC (87,9%), AL (53,6%), anticuerpos antinucleares (59,7%), anti-DNA nativo (29,2%), anti-Ro (14%), anti-La (5,7%), anti-RNP (5,9%), anti-Sm (5,5%), factor reumatoide (7,8%) y crioglobulinas (3,6%). Hay que tener en cuenta que en el 35% de los casos el SAF era secundario a LES⁽⁵⁾.

Los AAF que se determinan en la clínica habitual son el AL, los AAC Ig G e Ig M y los anticuerpos anti- β 2GPI. Los AAC de tipo Ig A, anti-protrombina, anti-fosfatidiletanolamina, anti-fosfatidilserina-protrombina, anti-fosfatidilinositol, anti-fosfatidilglicerol y anti-fosfatidilcolina sólo se determinarán en casos puntuales de elevada sospecha clínica, con AL, AAC Ig G e Ig M y anticuerpos anti- β 2GPI negativos. Aunque estos AAF no se utilizan en la valoración analítica inicial de los pacientes, pueden mejorar los

resultados con respecto a las determinaciones empleadas habitualmente. El papel de algunos de ellos y su relación con el SAF aun no está bien demostrado. La presencia de a AL es la que correlaciona de un modo más consistente con la aparición de trombosis y complicaciones obstétricas.

Por otra parte, se han descrito anticuerpos anti-proteína S, anti-TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular) (33%), anti-activador del plasminógeno tisular y anti-endomisio (14%), de momento, sin valor diagnóstico ni pronóstico demostrado. Los anticuerpos anti-receptores endoteliales de la proteína C suponen un factor de riesgo independiente de muertes fetales.

La trombocitopenia, la anemia hemolítica, las alteraciones de la coagulación, renales, hepáticas, endocrinas, infecciosas o neoplásicas, relacionadas con la enfermedad, se traducirán analíticamente en las pruebas correspondientes. Los anticuerpos anti-VHC se han observado en el 2,2% de los casos de SAF en una serie de pacientes. La presencia de hiperferritinemia en pacientes con LES se asocia con trombocitopenia, anticoagulante lúpico y ACA, sugiriendo que pudiera ser un marcador precoz de SAF secundario a LES.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El sustrato histopatológico de la enfermedad consiste en una vasculopatía trombótica, de vasos de cualquier calibre, sin inflamación de la pared vascular, que asienta en cualquier órgano o tejido. Así, ha sido descrita en las leptomeninges, encéfalo, retina, piel, miocardio, válvulas cardíacas, pulmón, riñón, arterias periféricas, vísceras abdominales y otros tejidos.

A nivel renal se han descrito lesiones oclusivas de pequeños vasos debidas a hiperplasia fibrosa y/o fibrocelular de la íntima de las arterias interlobulares, trombos organizados, con o sin recanalización, en arterias y arteriolas, atrofia cortical isquémica subcapsular de localización focal, zonas de atrofia tubular (tiroidización tubular) y microangiopatía trombótica. Esta se caracteriza por la presencia de trombos de fibrina, sin depósitos de inmunoglobulinas, en las arterias preglomerulares, capilares glomerulares y pequeñas arterias interlobulares. Asimismo, se ha descrito a nivel glomerular un incremento aparente del número de asas capilares, con duplicación de la membrana basal y fruncimiento característico de su capa externa. Estas alteraciones no son patognomónicas ya que también han sido observadas en el LES asociado o no a SAF, en el síndrome hemolítico urémico y en la glomerulopatía del riñón trasplantado. También se han descrito algunos casos de glomerulo-

Tabla 5: **Exploraciones complementarias sistemáticas, a realizar en todos los pacientes con SAF**

- Estudio analítico general de sangre y orina, incluyendo hematimetría completa, morfología de sangre periférica, reticulocitos, VSG, perfil bioquímico completo, proteinograma sérico electroforético, cuantificación de inmunoglobulinas, test de Coombs directo y VDRL.
- Estudio de coagulación básico (tiempo de protrombina y cefalina, índice de Quick, INR, TTPa y fibrinógeno), así como determinación del AL (siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia), **antes de iniciar el tratamiento anticoagulante**. En primer lugar, se realizan una o varias pruebas coagulométricas de cribado que pongan de manifiesto la prolongación de los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos (TTPa con un reactante sensible, TTPa diluido, tiempo de inhibición de tromboplastina, tiempo de coagulación del caolín -KCT-, tiempo de protrombina diluido (dTP), tiempo de veneno de vívora de Russell diluido -dRVVT- o tiempo de Textarin). Las dos más utilizadas son el TTPa y el dRVVT. A continuación, una vez objetivado un alargamiento en alguna de las pruebas de cribado, es necesario demostrar que su causa es la presencia de un anticoagulante circulante o inhibidor. Para corroborarlo se realiza el estudio de la mezcla de plasma del paciente con plasma normal pobre en plaquetas. La no corrección de la prueba de cribado alargada, tras la mezcla con plasma normal, es diagnóstica de la presencia de un anticoagulante circulante. Por el contrario, si dicha prueba se corrige al añadir plasma normal se tratará de un déficit de factores de la coagulación que habrá que constatar. Finalmente, se realizarán pruebas de confirmación para demostrar que el inhibidor depende de la presencia de fosfolípidos. La prueba a utilizar será la misma que se utilizó como prueba de cribado pero añadiendo reactivos que aporten un exceso de fosfolípidos, bloqueando el efecto del anticoagulante circulante. La normalización de la misma confirmaría la presencia de un AL. La anticoagulación oral y con heparina pueden interferir con la determinación del AL, pero no con la de AAC.
- Anticuerpos anticardiolipina (AAC) de los tipos Ig G e Ig M. Los AAC de tipo Ig A y otros AAF son menos importantes en la investigación inicial de un determinado paciente. Se consideran títulos bajos los > 16 GPL (IgG) o >18 MPL (IgM). Se consideran títulos moderados o altos los >40 GPL (IgG) o >40 MPL (IgM).
- Repetir los puntos dos y tres a las 12 semanas, para comprobar que persisten alterados y que no ha sido una positividad transitoria. En caso de alta sospecha clínica y negatividad de dichas pruebas, se aconseja repetir las pasados tres meses, ya que los eventos trombóticos agudos pueden negativizarlas.
- Estudios inmunológicos (factor reumatoide, ANA, anti-ENA, ANCA, anticuerpos antitiroideos, anti-LKM, antimicrosomiales hepáticos, C3, C4, CH 50 y crioglobulinas).
- Radiografía de tórax y pruebas de función respiratoria con DLCO.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiografía transtorácica.
- Estudio oftalmológico incluyendo agudeza visual, fondo de ojo y, si está indicado, angiofluoresceingrafía.

nefritis membranosa, glomerulonefritis pauci-inmune con formación de semilunas, nefropatía Ig A, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis con depósitos aislados de C3 y glomerulonefritis fibrilar (fibrillas de 18-22 nm), lo cual hace aconsejable el estudio de las biopsias renales mediante microscopía electrónica.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las exploraciones complementarias que es aconsejable realizar sistemáticamente en todos los pacientes se relacionan en la tabla 5 y las que se deben realizar sólo de forma selectiva, dirigidas según las manifestaciones clínicas de cada paciente se detallan en la tabla 6.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Debido a la variabilidad en la presentación clínica no existe una forma estandarizada de evaluar la enfermedad y por tanto deberá hacerse aplicando el arte y la experiencia médica en cada caso concreto. Se establecerán los controles clínicos, analíticos y de exploraciones complementarias idóneos en cada paciente y en cada situación.

Los controles obstétricos en caso de embarazo y los controles de la terapia anticoagulante, deberán ser estrictos y llevados a cabo por especialistas médicos experimentados en el manejo de estas situaciones.

El reumatólogo o el internista podrán ser los coordinadores en el manejo terapéutico del paciente, pero en muchas ocasiones tendrán que contar con la colaboración estrecha de otros especialistas.

Tabla 6: **Exploraciones complementarias a realizar de forma selectiva**

- Anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I, si la sospecha de SAF es alta y el AL y los AAC son negativos. También se debe determinar en pacientes con AAF positivos sin historia de trombosis o con historia de trombosis antigua (>6 meses) sin tratamiento anticoagulante actual, ya que su presencia indica mayor riesgo trombótico.
- Anticuerpos antiprotrombina, antifosfatidiletanolamina, AAC tipo Ig A, antifosfatidilserina, antifosfatidilinositol, antifosfatidilglicerol, antiácido fosfatídico, antifosfatidilcolina y antianexina V, si se dispone de esta posibilidad, la sospecha clínica de SAF es muy alta y todos los anteriores AAF son negativos.
- Niveles o actividad de homocisteína, proteína C, proteína S, antitrombina III, plasminógeno y cofactor II de la heparina; así como análisis genético para la mutación del factor V Leiden, resistencia a la proteína C activada, mutación de la protrombina (gen 20210A) y mutaciones de la metilentetrahidrofolato-reductasa (C677T), cuando existan trombosis de repetición y los AAF sean negativos.
- Estudio biológico de anemia hemolítica si existe descenso de hemoglobina. Investigación de anticuerpos antiplaquetares si hay trombocitopenia. Punción de médula ósea hematopoyética ante citopenias relevantes y compromiso del estado general, para descartar necrosis de la médula ósea.
- Afectación cerebral: Ultrasonidos de la carótida en caso de ictus. TAC, RM, angiorresonancia, angiografía selectiva, electroencefalograma, test cognitivos, SPECT o PET, según cada caso. Se han puesto de manifiesto defectos de perfusión en el SPECT con RNM normal.
- Afectación de vasos sanguíneos: Angiorresonancia y/o arteriografía según los casos.
- Afectación cardíaca: El cardiólogo seleccionará las exploraciones complementarias idóneas en cada paciente (ecocardiografía transtorácica o transesofágica para la patología valvular y para evidenciar los trombos intracardíacos, el test de esfuerzo, cateterismo, angiografía, cineangiografía ventricular y escintigrafía miocárdica para el estudio de las alteraciones isquémicas, la TAC y/o RM cardíaca para el estudio de los trombos intracardíacos).
- Afectación renal: ecografía, urocultivo, angiorresonancia y biopsia, según los casos.
- Afectación pulmonar: Según los requerimientos se realizará espirometría, volúmenes pulmonares, DLCO, pulsioximetría basal y tras ejercicio, gasometría arterial, TACAR pulmonar, angiorresonancia o TAC helicoidal de la vascularización pulmonar, gammagrafía de ventilación/perfusión, biopsia por minitoracotomía o vídeotoracoscopia, cateterismo y evaluación hemodinámica para el estudio de hipertensión pulmonar.
- Afectación cutánea: Biopsia cutánea.
- Afectación abdominal: TAC abdominal, angiorresonancia o arteriografía, según la sospecha clínica. Pueden poner de manifiesto oclusiones venosas, arteriales o infartos viscerales.
- Cortisol basal, ritmo de cortisol y ACTH: En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal (dolor abdominal, hipotensión, fiebre, náuseas, vómitos, debilidad, letargia y alteraciones del estado mental).
- Seguimiento ginecológico estricto, ecografía fetal y del líquido amniótico, doppler de la arteria umbilical (semanas 23 a 26) y uterinas: En caso de embarazo.
- Estudio ORL: En caso de hipoacusia.
- Estudios dirigidos ante la sospecha clínica de conectivopatía, vasculitis, neoplasia o infección.

TRATAMIENTO

La mayoría de los regímenes terapéuticos empleados en la actualidad son empíricos y basados en ensayos clínicos retrospectivos o en estudios prospectivos con escasos pacientes o realizados con metodologías discutibles. Por este motivo, no existen unas pautas uniformemente aceptadas y los tratamientos deberán de ser individualizados en cada paciente.

Control de los factores de riesgo cardiovascular

Se deben tratar todos los factores de riesgo vascular y trombogénicos, como la hipertensión arterial, hiperlipidemias, diabetes, obesidad, tabaquismo e inmovilización, así como evitar los anticonceptivos orales, la terapia estrogénica sustitutiva, el ranelato de estroncio y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Quizá, también se deba tener precaución con el uso de inhibidores selectivos de COX-2. Crofford, *et al* describieron cuatro

casos de trombosis en pacientes con conectivopatías que tomaban inhibidores de COX-2; los cuatro pacientes tenían AAF o una historia de SAF⁽²⁶⁾. En caso de inmovilidad prolongada, en el período perioperatorio o en el postparto se debe hacer trombotoprofilaxis correcta con heparina de bajo peso molecular (HBPM)^(27,28). Se desconoce en la actualidad si los sujetos que van a realizar largos viajes en avión deberían realizar algún tipo de tratamiento profiláctico.

Profilaxis primaria en individuos asintomáticos o con manifestaciones de dudosa significación

Ante una detección casual de AAF en sujetos que no han sufrido fenómenos tromboticos, el tratamiento anticoagulante no está indicado a la vista de los estudios actuales.

En estos individuos asintomáticos, una práctica habitual es la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg/día/vía oral), si el AL es persistentemente positivo, si los AAC o los anti-β₂GPI son positivos a títulos medios o altos o si el sujeto sufre un LES como enfermedad de base (todos ellos son factores de riesgo trombotico demostrados). Se debe instruir al paciente sobre el significado de la positividad de estas pruebas, las posibles manifestaciones clínicas y la prevención de otros factores de riesgo añadidos, como se ha expresado anteriormente.

En caso de LES, además de la aspirina, el tratamiento con hidroxiquina podría disminuir la incidencia de fenómenos tromboticos.

En los individuos con historia de trombosis dentro del año previo se debe valorar la anticoagulación con dicumarínicos, ya que las recurrencias son muy frecuentes. En aquellos en los que la trombosis se produjo más de un año antes, se administrará AAS o anticoagulación oral en función de la edad y características del paciente, del número y localización previa de las trombosis, de la existencia o no de factor desencadenante tratable y del tiempo transcurrido desde el episodio trombotico.

Estas pautas son empíricas y no han sido evaluadas en estudios prospectivos amplios y con diseños adecuados.

Un estudio retrospectivo sugiere que el AAS administrado durante el embarazo, puerperio y, posteriormente, a largo plazo durante años, en mujeres que han sufrido abortos o muertes fetales previas, podría disminuir la incidencia de fenómenos tromboticos posteriores, frente a las pacientes que no continúan tomándolo⁽²⁹⁾.

Por el contrario, en un estudio de casos y controles (Physicians' Health Study), la aspirina en

dosis de 325 mg/día, no ofrecía protección frente a la trombosis venosa profunda ni el embolismo pulmonar, en una población de médicos, varones, con anticuerpos anticardiolipina⁽³⁰⁾.

El estudio APLASA (prospectivo, multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado frente a placebo), organizado por el Hospital for Special Surgery, NY, USA, no ha podido demostrar la eficacia de dosis bajas de aspirina (81 mg) con respecto a placebo en la prevención primaria de las trombosis en sujetos asintomáticos con AAF⁽³¹⁾, pero el número de pacientes estudiados es escaso, sólo 90, por lo que serán necesarios más estudios para verificar o no estos resultados. Tampoco existen datos definitivos sobre prevención primaria con dosis bajas de anticoagulantes orales.

Tratamiento de las trombosis

El tratamiento anticoagulante no difiere, en general, del empleado en otras causas de trombosis, si exceptuamos las controversias existentes con respecto a la intensidad o rango óptimo de anticoagulación y a la duración de la misma. En la actualidad es aún debatido si el cociente normalizado internacional (INR) debe mantenerse entre 2,0 y 3,0 para las trombosis venosas y ser superior a 3 para las trombosis arteriales y las trombosis venosas recurrentes^(27,28,32,33,34,35,36,37). Varios estudios retrospectivos y una revisión sistemática⁽³⁸⁾ sugieren el beneficio de mantener un INR>3 en estos últimos casos. Sin embargo, dos estudios prospectivos no demostraron superioridad de los rangos altos de anticoagulación (INR entre 3,1 y 4,0) con respecto a rangos intermedios (INR entre 2,0 y 3,0)^(34,35).

Las complicaciones hemorrágicas en los pacientes sometidos a anticoagulación oral son relativamente frecuentes, existiendo una importante relación entre la intensidad del tratamiento anticoagulante y el riesgo de sangrado. De hecho, la intensidad del tratamiento anticoagulante es el principal factor de riesgo para sufrir hemorragias intracraneales y la incidencia de éstas se incrementa dramáticamente con rangos altos de anticoagulación (INR>4,0). A pesar de ello, en la revisión sistemática realizada por Ruiz-Irastorza, 18 pacientes murieron como resultado de trombosis recurrentes, principalmente arteriales, mientras que sólo uno falleció a causa de sangrado⁽³⁸⁾. Teniendo en cuenta la controversia existente, este autor recomienda las siguientes pautas de tratamiento para realizar profilaxis secundaria en pacientes con SAF y trombosis⁽³⁹⁾:

a) Los pacientes con SAF definido y un primer episodio de trombosis venosa deben ser anticoagu-

lados indefinidamente, manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0.

- b) Los pacientes con SAF definido y un episodio de trombosis arterial deben ser anticoagulados indefinidamente, manteniendo un INR entre 3,0 y 4,0 o deberían recibir tratamiento antitrombótico combinado (dicumarínicos + aspirina).
- c) Los pacientes con SAF definido que sufren episodios recurrentes tromboticos a pesar de estar recibiendo dicumarínicos manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0, deben recibir anticoagulación con mayor intensidad, hasta conseguir un INR entre 3,0 y 4,0 u otros tratamientos alternativos, como dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular de forma prolongada.
- d) Los pacientes que presentan tromboembolismo venoso y sólo tienen un test de anticuerpos antifosfolípidos positivo o bien títulos bajos de los mismos, deben ser tratados con las mismas recomendaciones que un paciente sin SAF.
- e) Los pacientes que presentan trombosis arteriales y sólo tienen un test de anticuerpos antifosfolípidos positivo o bien títulos bajos de los mismos, deben ser tratados con las mismas recomendaciones que un paciente sin SAF.

Por otra parte, la duración del tratamiento anticoagulante debe ser, generalmente indefinida, ya que las recidivas son muy frecuentes (hasta el 70%) al suspender dicho tratamiento, sobre todo en los 6 primeros meses, e incluso se han descrito casos de SAF catastrófico en estas circunstancias. Algunos autores, ante un primer episodio de trombosis con un claro desencadenante que pueda evitarse en el futuro (por ejemplo, la toma de anticonceptivos orales), intentan suspender la anticoagulación pasado un tiempo prudencial desde el evento trombotico. Esta decisión también es empírica y no existe en la actualidad una respuesta definitiva debido a la falta de estudios prospectivos adecuados.

En definitiva, la intensidad y la duración del tratamiento anticoagulante debe ser establecida de forma individual, teniendo en cuenta la severidad del evento trombotico, la presencia de factores de riesgo reversibles adicionales y el riesgo hemorrágico, en un paciente determinado.

Trombosis arterial

Se usa heparina sódica (HNF) endovenosa en perfusión continua (1.000 U/hora) durante un mínimo de 5 días, con controles seriados del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) hasta conseguir un ratio de TTPa entre 1,5 y 2,5. A partir del tercer día se inicia la administración de acenocumarol,

con controles diarios del INR. La HNF se suspenderá cuando se alcance un INR $\geq 2,0$ en dos determinaciones consecutivas separadas al menos 24 horas. El tratamiento anticoagulante por vía oral se seguirá de forma indefinida, manteniendo un INR entre 3,0 y 4,0.

La normalización de los AAF no es indicación para discontinuar la anticoagulación, puesto que los pacientes mantienen el riesgo de nuevas trombosis.

La trombolisis inicial puede emplearse en casos de ictus cerebrales, infartos de miocardio, tromboembolismo pulmonar y oclusiones arteriales periféricas. La angioplastia transluminal percutánea y los stent coronarios se emplean en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. También se emplean angioplastias en casos de trombosis arteriales periféricas.

Trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (TEP)

Se iniciará tratamiento con HNF o HBPM a dosis anticoagulantes terapéuticas (excepto en casos de TEP masivo o TVP proximales extensas, que precisarán HNF). Dicho tratamiento se mantendrá un mínimo de 5 días, aunque debe prolongarse entre 7 y 10 días en caso de TEP masivo o TVP proximal extensa. El paso a anticoagulantes orales sigue el mismo esquema que en el apartado anterior, manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0.

En caso de TEP masivo que curse con hipertensión pulmonar aguda, disfunción ventricular derecha, hipotensión sistémica o inestabilidad hemodinámica se ha de valorar el uso de fibrinolíticos y la tromboendarterectomía.

Trombosis recurrente a pesar de una anticoagulación adecuada

En primer lugar se puede intentar aumentar el rango de anticoagulación, manteniendo un INR de 3,5 (rango 3,0–4,0). Si, a pesar de ello, tiene lugar alguna recurrencia trombotica se ha de valorar añadir al tratamiento con dicumarínicos, AAS a dosis de 100 mg diarios. En cualquier caso se ha de asumir que el riesgo de hemorragia grave es mayor. Al igual que el apartado anterior, no existen datos prospectivos que avalen esta conducta terapéutica.

En un número reducido de pacientes en los que son necesarias altas dosis de acenocumarol o en los que presentan “resistencia” a este fármaco puede ser útil sustituirlo por warfarina⁽²⁷⁾.

Casos puntuales han sido tratados con éxito con HBPM, administrada dos veces al día de manera prolongada, hidroxiclороquina (sobre todo en

pacientes con LES), inmunoglobulinas endovenosas, corticoides, inmunosupresores o recambio plasmático. Algunos casos aislados muy graves y resistentes al tratamiento habitual han sido tratados con recambio plasmático inmunoabsorbente con columnas de dextrano sulfato-celulosa. Algunos casos publicados recientemente sugieren la posible utilidad del rituximab en estos pacientes.

Tratamiento de las trombosis asociadas con trombocitopenia

La trombocitopenia del SAF no protege contra las trombosis. En caso de trombosis y trombocitopenia moderada (>50.000 plaquetas/ mm^3) se administrarán dicumarínicos manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0. Además, se deben asociar corticoides (prednisona 1 mg/Kg/día) y realizar un seguimiento estrecho del paciente. En todo paciente anticoagulado debemos mantener las plaquetas por encima de $50.000/\text{mm}^3$. La antiagregación y los anticoagulantes podrían estar contraindicados o ser de difícil manejo si la trombocitopenia es de menos de 30.000 plaquetas/ mm^3 .

Tratamiento del SAF catastrófico

Generalmente requiere el ingreso del paciente en una UCI. Se debe iniciar tratamiento con HNF endovenosa (un bolus inicial de 5.000 unidades seguida de perfusión continua a 1.500 unidades/hora) con controles seriados de TTPA, hasta alcanzar un ratio entre 1,5 y 2,5. Si el curso clínico es satisfactorio se mantiene la heparina entre 7 y 10 días y posteriormente se inicia el tratamiento con dicumarínicos, manteniendo un INR entre 2,5 y 3,5.

Desde el inicio del tratamiento se añade metilprednisolona a dosis de 1-2 mg/Kg/día por vía endovenosa. En casos graves se puede iniciar en forma de pulsos de metilprednisolona (1 gramo diario durante tres días), seguido de la dosis anterior.

En caso de empeoramiento, en presencia de situación de riesgo vital (afectación pulmonar, cardíaca, cerebral, renal o en forma de abdomen agudo) o de anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos) se realizará plasmaféresis, utilizando albúmina o plasma fresco para el recambio plasmático. Se ha de mantener entre 3 y 5 días como mínimo. Si bien no está establecida una pauta de seguimiento con este tratamiento, existen casos en que se ha mantenido durante años⁽²⁷⁾.

Como alternativa o complemento a la plasmaféresis se han utilizado las inmunoglobulinas endovenosas a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días consecutivos^(24,27,40,41).

En caso de mala respuesta a los tratamientos anteriores se pueden emplear pulsos endovenosos de ciclofosfamida (sobre todo si existe un brote lúpico asociado), fibrinolíticos, ancrod (enzima con actividad fibrinogenolítica), defibrotido (modulador de las células endoteliales)⁽⁴²⁾ y análogos de las prostaglandinas.

En todos los casos es fundamental el tratamiento de los factores desencadenantes del cuadro: tratamiento precoz e intenso con antibióticos ante cualquier infección, amputación de cualquier órgano o miembro necrótico y anticoagulación y manejo correctos en períodos perioperatorios y ante realización de pruebas diagnósticas cruentas.

Tratamiento de algunas manifestaciones concretas

Manifestaciones cardíacas

En caso de engrosamiento valvular asintomático, sin existencia de vegetaciones, se puede iniciar tratamiento con AAS a dosis de 100 mg/día.

Si existe en la ecocardiografía evidencia de vegetaciones o el paciente presenta manifestaciones clínicas, sería recomendable iniciar tratamiento con anticoagulantes orales y mantenerlos de manera indefinida con un INR entre 2,5 y 3,0⁽²⁷⁾. En cualquier caso, los pacientes sintomáticos con valvulopatía deben ser tratados siempre con anticoagulación. Los antiagregantes plaquetarios sólo serían adecuados para el tratamiento de pacientes asintomáticos.

No existe acuerdo sobre la eficacia de los corticoides en casos de presunta valvulitis (engrosamiento valvular en la ecocardiografía) o en casos de insuficiencia cardíaca resistentes al tratamiento sintomático, aunque algunos pacientes han mejorado con dicho tratamiento.

La indicación de cirugía (recambio valvular) se hará de acuerdo con criterios cardiológicos según los resultados ecocardiográficos y de hemodinámica⁽⁴³⁾.

En caso de enfermedad arterial oclusiva o infarto de miocardio se recomienda tratamiento agresivo de todos los factores de riesgo de arteriosclerosis y, anticoagulación oral, si la trombosis ocurre en ausencia de arteriosclerosis.

En caso de la existencia de un trombo intracardíaco se debe realizar anticoagulación de alta intensidad ($\text{INR}>3$) y consulta con un cirujano cardíaco. Algunos trombos han desaparecido con anticoagulación, pero otros han precisado excisión quirúrgica.

En cuanto a la disfunción ventricular, aparte del tratamiento sintomático, tampoco existe acuerdo

unánime sobre su tratamiento. Un caso aislado de cardiomiopatía difusa aguda, con manifestaciones de insuficiencia cardíaca grave, edema pulmonar y shock cardiogénico, con coronariografía normal, fue tratado de modo exitoso con ventilación mecánica, diuréticos, drogas vasoactivas en perfusión intravenosa (adrenalina, noradrenalina y dobutamina), óxido nítrico, perindopril, warfarina, pulsos de corticoides (500 mg/día de metilprednisolona, durante 5 días), seguidos de 100 mg/día durante 10 días más y posterior disminución de dosis, asociados con micofenolato mofetilo (1 gr/12 horas). La recuperación desde el punto de vista clínico y ecocardiográfico fue completa y los autores atribuyeron el cuadro a una cardiomiopatía aguda de origen autoinmune⁽⁴⁴⁾.

Un caso aislado de aortitis que se manifestó por dolor abdominal, dolor de espalda, fiebre y engrosamiento de la pared aórtica en la TAC, también fue tratado con éxito con prednisona 1 mg /Kg/día, desapareciendo la clínica y normalizándose el grosor de la pared aórtica⁽⁴⁵⁾.

Manifestaciones neurológicas

En pacientes con isquemia cerebral el riesgo de recurrencia es alto y ello podría justificar la anticoagulación oral de por vida, con un INR próximo a 3. Niveles inferiores de anticoagulación o el uso aislado de aspirina podrían ser menos efectivos. Esto no está probado en estudios prospectivos, aleatorizados y con suficiente número de enfermos. El papel exacto de los antiagregantes plaquetarios y de los anticoagulantes orales en los accidentes vasculares cerebrales tromboticos en pacientes con SAF no ha sido completamente aclarado.

Existe evidencia fuerte de que el tratamiento de elección en accidentes isquémicos cerebrales de origen cardioembólico, debidos a fibrilación auricular, valvulopatías reumáticas, endocarditis verrugosa o por la existencia de trombos intracardíacos es la anticoagulación con warfarina o acenocumarol. No existe una clara ventaja de los anticoagulantes sobre la aspirina en el tratamiento de los accidentes isquémicos cerebrales debidos a placas de ateroma en las arterias intracraneales, a foramen oval persistente o en pacientes con niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos determinados en una sola ocasión, en el momento del ictus. En pacientes con estenosis carotídea importante (70%-99%) ipsilateral al infarto cerebral el tratamiento de elección es la endarterectomía.

La aspirina combinada con una formulación de dipiridamol de larga duración podría ser más eficaz que la aspirina sola en la prevención del ictus

cerebral recurrente en la población general, sin incrementar el riesgo de hemorragia. Aspirina y clopidogrel tienen eficacia similar en prevenir las recurrencias de ictus isquémicos. La combinación de aspirina y clopidogrel no es más eficaz que clopidogrel solo, pero sí que incrementa el riesgo de sangrado. Tratamientos combinados de aspirina y anticoagulantes orales tampoco muestran beneficios adicionales en la prevención del ictus cerebral isquémico sin SAF, sin embargo incrementan el riesgo hemorrágico. No hay datos suficientes para conocer el posible papel sinérgico del tratamiento a largo plazo con antihipertensivos y estatinas, asociadas a los anticoagulantes o antiagregantes, pero podemos intuir que debe ser positivo. Las dietas ricas en frutas, verduras y pescado, así como la actividad física regular, también han demostrado su eficacia en la prevención de ictus isquémicos y hemorrágicos en la población general⁽⁴⁶⁾.

Sin embargo, no se conoce el tratamiento óptimo para pacientes con ictus isquémico y SAF. La aspirina y la warfarina parecen ser equivalentes en la prevención secundaria del ictus isquémico en pacientes con AAF detectados en una sola ocasión al tiempo del ictus. Esto queda reflejado en el estudio WARSS (Warfarin vs Aspirin Recurrent Stroke Study), un ensayo clínico prospectivo, randomizado, doble ciego y multicéntrico, realizado en Estados Unidos desde Junio de 1993 hasta Junio de 2000, en el cual 2.206 pacientes con ictus isquémico fueron aleatorizados a recibir warfarina (INR 1,4 a 2,8) o aspirina (325 mg/día) dentro del primer mes del ictus y fueron tratados durante dos años. Los pacientes en los que se sospechaba una alteración cardíaca embolígena (por ejemplo, fibrilación auricular) fueron excluidos del estudio.

Un estudio prospectivo de cohortes (Estudio APASS: Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study) dentro del ensayo WARSS, evaluó a 1.770 pacientes que aceptaron entrar en el segundo estudio y que tenían muestras de sangre basales, que fueron analizadas en los primeros 90 días de randomización. De ellos, 720 (41%) tenían AAF elevados (aCL, AL o ambos) en la línea de base. Sin embargo, los AAF no fueron determinados por segunda vez para ver si la positividad era persistente y de una significación patogénica. Por ello, no se conoce cuantos pacientes cumplían verdaderamente criterios de SAF, para lo cual se requiere que los AAF estén presentes en títulos medios o altos, al menos en dos ocasiones separadas entre sí por 12 o más semanas. No se observaron diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares evaluados según la medida de desenlace primaria (un índice combinado de muertes de cualquier

Tabla 7: **Propuesta de tratamiento empírico de las manifestaciones cerebrales del SAF**

<p>Podría ensayarse aspirina inicialmente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia • Migraña resistente a tratamiento sintomático
<p>Anticoagulación oral inicialmente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto cerebral • Accidente isquémico transitorio • Amaurosis fugaz. • Demencia multiinfarto progresiva • Embolismo arterial • Trombosis senos venosos • Mielitis transversa • Corea • Esclerosis múltiple-like • Casos resistentes o progresivos a pesar de la utilización de aspirina

causa, ictus isquémicos recurrentes, ataques isquémicos transitorios, infartos de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, embolismo arterial visceral o embolismo arterial periférico) en ninguno de los grupos estudiados. El riesgo en el grupo de pacientes con AAF positivos en tratamiento con warfarina fue del 26,2%, en los tratados con warfarina, con AAF negativos, del 26,2 %, en los pacientes con AAF positivos tratados con aspirina, 22,2 % y en los que tenía AAF negativos, tratados con aspirina, 21,8 %⁽⁴⁷⁾.

Este estudio adolece de algunos defectos metodológicos (exclusión de los casos más graves de ictus recurrentes y de los de origen cardioembólico, realización de una sola determinación de AAF, lo cual no define la existencia de SAF y la comparación de aspirina con anticoagulación de moderada intensidad, pero no de alta intensidad), por lo cual es difícil extraer unas conclusiones definitivas del mismo.

Un estudio japonés reciente (prospectivo, doble ciego y aleatorizado), que incluyó 20 pacientes con diagnóstico de SAF (criterios de Sydney, 2006) y que habían sufrido un primer ictus, demostró que la asociación de aspirina (100 mg/día) y anticoagulación (INR entre 2,0 y 3,0) fue superior al tratamiento con aspirina sola en la prevención de nuevos ictus cerebrales⁽⁴⁸⁾.

Con todos estos datos, a sabiendas de que no existen evidencias sólidas del tratamiento en casos de manifestaciones cerebrales del SAF, las opciones empíricas de que dispondríamos en la actualidad, según las situaciones concretas y las necesidades, podrían ser la utilización de aspirina, clopidogrel o, preferentemente, la anticoagulación oral (tabla 7)⁽⁴⁶⁾. El tratamiento trombolítico y la endarterectomía

carotídea quedarían sujetos a las indicaciones actuales para la población general

La anticoagulación también ha sido considerada por algunos autores para el tratamiento de pacientes con SAF y signos de esclerosis múltiple-like atípica⁽⁴⁹⁾.

El tratamiento de la corea no está estandarizado, pero se ha postulado el uso de corticoides, metotrexate⁽⁵⁰⁾, neurolépticos tipo haloperidol, carbamacepina⁽⁵¹⁾, AAS y anticoagulación, de manera aislada o en combinaciones. Si el factor desencadenante fuesen los anticonceptivos, éstos deberían ser suspendidos.

La mielitis transversa debe ser tratada con anticoagulación, asociada con corticoides y pulsos intravenosos de ciclofosfamida. Casos aislados de neuropatía óptica aguda asociada con mielitis transversa han sido tratados con anticoagulación y corticoides⁽⁵²⁾.

Manifestaciones renales

El tratamiento con antihipertensivos, anticoagulación y angioplastia transluminal, en casos de estenosis de la arteria renal, tiene éxito si el problema se trata en un estadio temprano. En casos aislados de SAF primario con afectación renal, además del tratamiento empírico con aspirina, anticoagulación y antihipertensivos, también se han usado con éxito inmunosupresores⁽⁵³⁾. El tratamiento de la trombosis de las venas renales es la anticoagulación. Si se realiza un trasplante renal es necesario anticoagular al paciente adecuadamente desde un tiempo antes de realizar el procedimiento quirúrgico y, probablemente, a perpetuidad, ya que de lo contrario la trombosis del riñón trasplantado es muy frecuente⁽⁵⁴⁾.

Manifestaciones pulmonares

Los casos de tromboembolismo se deben tratar con anticoagulación indefinidamente o con fibrinólisis local o sistémica cuando esté indicada, seguida de anticoagulación. También se emplean filtros tipo paraguas en la cava inferior en casos de tromboembolismos de repetición y tromboendarterectomías en situaciones graves puntuales.

La hipertensión pulmonar se tratará con anticoagulación intensa, oxígeno, vasodilatadores orales, bosentan, epoprostenol u otros vasodilatadores intravenosos. En situaciones avanzadas se valorará la necesidad de realizar septostomía auricular, trasplante pulmonar o trasplante corazón-pulmón. Estos casos puntuales, obviamente, deben ser transferidos a centros con experiencia en este tipo de tratamientos.

Las hemorragias alveolares difusas deben ser tratadas con corticoides orales o en pulsos intravenosos según su gravedad. En ocasiones también requerirán el empleo de pulsos de ciclofosfamida, plasmaféresis o inmunoglobulinas endovenosas como en el LES. Una vez cede la hemorragia se debe reintroducir la terapia anticoagulante.

Manifestaciones oftalmológicas

Los casos más graves de afectación ocular son tratados con anticoagulación oral (INR entre 2,5 y 3), AAS en dosis antiagregantes (100 mg/día), pentoxifilina y, cuando es requerido, con fotocoagulación. En ciertas formas graves de retinopatía hemorrágica la anticoagulación podría estar contraindicada.

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones menores se han tratado con antiagregantes (aspirina, trifusal, ticlopidina o clopidogrel) y pentoxifilina, aunque estos tratamientos no están bien contrastados. Las manifestaciones más graves pueden tratarse con anticoagulación oral, pulsos de esteroides, corticoides orales, pulsos de ciclofosfamida y plasmaféresis.

En casos de grandes ulceraciones y necrosis cutáneas resistentes a estos tratamientos se han empleado de forma ocasional fibrinolíticos, como el activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA) (Alteplasa), utilizado para el tratamiento de infarto agudo de miocardio. En un caso concreto⁽⁵⁵⁾ se empleó heparina intravenosa en perfusión continua, ajustando la dosis hasta conseguir un TTPa de 2 a 3 veces lo normal. La Alteplasa se administró en dosis de 10 mg/día (2,5 mg/hora, durante 4 horas), a lo largo de 14 días. Después se continuó con warfarina (INR entre 3,4 y 4,5) asociada con aspirina (81 mg/día). Los fármacos fibrinolíti-

cos pueden ser de manejo complicado y peligroso, por ello se hace necesario el ingreso del paciente en una UCI.

Estos fármacos pueden provocar hemorragias graves a cualquier nivel, arritmias cardíacas, embolismos de colesterol, anafilaxia e hipotensión. Están contraindicados en casos de alto riesgo de hemorragia, en pacientes anticoagulados con Sintrom, en cuadros hemorrágicos o accidentes vasculares cerebrales recientes, en neoplasias activas, aneurismas cerebrales, hipertensión arterial grave, pancreatitis aguda, pericarditis, endocarditis, hipertensión portal, varices esofágicas, hepatopatías, retinopatía hemorrágica, biopsias, reanimación cardíaca, parto o ulcus gastroduodenal activo recientes.

También se ha empleado el Sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa, en casos de úlceras cutáneas resistentes a otros tratamientos⁽⁵⁶⁾ y, el trasplante de piel autólogo, en casos de necrosis cutáneas extensas⁽⁵⁷⁾.

Alergia al AAS

Si son precisos los antiagregantes plaquetarios la principal opción es el clopidogrel. En caso de embarazo, deberá utilizarse HBPM ya que el clopidogrel puede ser teratogénico.

Pautas terapéuticas utilizadas en obstetricia

El tratamiento de las embarazadas con SAF va dirigido en la doble dirección de evitar la muerte embriofetal y los fenómenos trombóticos maternos. Sin embargo, no todas las pacientes con SAF tienen el mismo riesgo de sufrir ambos tipos de complicaciones, por lo que la elección del tratamiento debe basarse sobre todo en las manifestaciones clínicas previas.

Los dos principales fármacos utilizados en estas pacientes son el AAS, a dosis de 75-100 mg/día, y la heparina, pero las pautas definitivas de tratamiento aún no se han establecido. Cada grupo de investigadores aplica sus propias estrategias terapéuticas de acuerdo con su experiencia personal y los estudios existentes.

La prednisona no juega ningún papel en el tratamiento del SAF como tal, ya que su uso se asocia a mayores tasas de prematuridad, hipertensión y diabetes. Por tanto, debe reservarse para las manifestaciones de actividad lúpica en las pacientes con SAF secundario⁽⁵⁸⁾.

Las heparinas no cruzan la barrera placentaria, no existe evidencia de que sean teratogénicas o de que produzcan hemorragias fetales; tampoco se excretan en la leche materna y por tanto pueden ser usadas durante la lactancia. El uso prolongado

de heparina no fraccionada puede ocasionar reacciones alérgicas, trombocitopenia y osteoporosis, con una incidencia de fracturas del 2%. Las HBPM, sobre todo dalteparina y enoxaparina, las más usadas durante el embarazo, tienen un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad, con menor incidencia de trombocitopenia y de osteoporosis, a lo que hay que sumar la comodidad de dosificación.

Los cumarínicos cruzan la barrera placentaria y son teratogénicos. La embriopatía por dichos fármacos ocurre en el 5% de casos expuestos entre la sexta y novena semanas de gestación. Consiste en hipoplasia mediofacial, calcificación condral epifisaria punteada, escoliosis, acortamiento proximal de las extremidades y de las falanges. Además, pueden producir hemorragias maternas y fetales graves, disfunción neurológica en el niño y disminución del nivel intelectual en la edad escolar. Por todo ello, deben ser evitados durante el embarazo. No se excretan en la leche materna y, por tanto, son seguros durante la lactancia.

Todo embarazo en una mujer que sufra SAF debe ser considerado de alto riesgo y, por tanto, debe ser controlado como tal en un Servicio de Obstetricia con experiencia en dicha patología. Las visitas coordinadas de control deben ser muy frecuentes, con la finalidad de poder detectar precozmente signos de hipertensión arterial, proteinuria, eclampsia, insuficiencia placentaria, retraso del crecimiento fetal, alteraciones del líquido amniótico o signos de sufrimiento fetal. El manejo de estas situaciones clínicas debe ser multidisciplinario, participando en su control el reumatólogo o internista, el ginecólogo y el hematólogo. La realización de estudios Doppler de la circulación uterina y umbilical a partir de la semana 20 de embarazo es fundamental para predecir la aparición de complicaciones como preeclampsia y sufrimiento fetal. El embarazo debe ser evitado por las mujeres que sufren hipertensión pulmonar significativa, debido al alto riesgo de mortalidad materna que conlleva; por otra parte, debe ser pospuesto en casos de hipertensión arterial mal controlada o fenómenos trombóticos recientes, especialmente tras un ictus cerebral.

Primigesta asintomática con AAF/gestante con AAF y embarazos previos normales sin historia de trombosis

Se puede administrar AAS (100 mg/día/vo) desde el momento en que la mujer decide quedarse embarazada (preferentemente desde al menos un mes antes)⁽⁵⁹⁾ o lo más precozmente posible en el embarazo y a lo largo de todo el período de gestación o

al menos hasta la semana 34. El tratamiento profiláctico debe mantenerse tras el parto hasta pasadas las primeras 4-6 semanas del puerperio. Algunos autores recomiendan mantenerla de por vida, ya que existen indicios de que podría evitar eventos trombóticos futuros⁽²⁹⁾. No existe evidencia científica clara que avale estas actuaciones, pero es la actitud recomendada por la mayoría de los autores dada su baja toxicidad. La abstención terapéutica es otra opción posible.

Gestante con AAF y trombosis previas, en tratamiento anticoagulante

Se debe interrumpir la administración de dicumarínicos en cuanto se conozca el embarazo (o preferentemente antes del embarazo) y, siempre, antes de la sexta semana de éste, ya que su efecto teratogénico es máximo entre la sexta y undécima semana de gestación. Se puede sustituir por AAS (100 mg/día) junto a heparina no fraccionada o HBPM en dosis anticoagulantes terapéuticas (dalteparina 100 UI/kg/12 horas o enoxaparina 1 mg/Kg/12 horas). El AAS se mantendrá al menos hasta la semana 34 y la HBPM hasta 4 ó 6 semanas después del parto. Algunos autores aconsejan optimizar las dosis de heparina durante el embarazo a través del TTPa o de la actividad anti-fator Xa, aunque esto no es necesario de forma rutinaria.

El período libre de heparina en el parto debe reducirse al mínimo. En cualquier caso, se aconseja un intervalo de 10-12 horas desde la última dosis de HBPM, si se trata de dosis profilácticas, para la realización de anestesia epidural para el parto, y reiniciar el tratamiento al cabo de 6-8 horas de haber retirado el catéter epidural. En el caso de que la paciente reciba dosis totales de HBPM, se aconseja suspender el tratamiento 24 horas antes del parto.

Si se estima que el riesgo retrómbótico es muy elevado se aconseja pasar a heparina no fraccionada i.v. 24-48 horas previamente al parto y realizar controles de TTPa para valorar la eliminación de la heparina y, si fuera necesario, administrar sulfato de protamina (SP).

En caso de que el parto se presentara de forma imprevista o se precisara cesárea de urgencia en pacientes que reciban dosis totales de HBPM, se aconseja administrar el SP en perfusión durante 15 minutos, si la HBPM se administró en las últimas 12 horas, teniendo en cuenta que 1 mg de SP neutraliza 100 U anti-Xa.

Posteriormente, se valorará la conveniencia de proseguir con HBPM o con acenocumarol ya que ambos permiten la lactancia materna.

Las inmunoglobulinas endovenosas no parecen añadir eficacia a la asociación anterior, por lo tanto sólo se emplean en casos resistentes a la terapéutica estándar.

Las pacientes con patología trombotica muy grave como SAF catastrófico, afección valvular grave o historia de ictus, con manifestaciones neurológicas isquémicas pese al tratamiento con HBPM a dosis máximas (dalteparina 5.000 UI dos veces al día) pueden precisar de la reintroducción de los dicumarínicos en el segundo trimestre. En estos casos se plantea un INR diana de 2,5 y debe monitorizarse el nivel de anticoagulación cada semana, debido al riesgo de hemorragia cerebral en el feto⁽⁵⁸⁾. En la semana 36 los dicumarínicos serían de nuevo sustituidos por heparina para preparar el parto. Finalmente, los anticoagulantes orales se pueden reintroducir a partir de la semana posterior al parto.

Todas las pacientes tratadas a largo plazo con heparina deben recibir diariamente 1.000 mg de calcio y 400 U de vitamina D3 para prevenir la pérdida de masa ósea⁽⁵⁸⁾.

Gestante con AAF y patología obstétrica asociada pero sin historia de trombosis

En pacientes con dos o más abortos puede ser suficiente administrar AAS (100 mg/día/vo) desde el momento en que la mujer decide quedarse embarazada (muy importante que lo haga desde al menos un mes antes), a lo largo de todo el embarazo hasta el parto y mantenerlo posteriormete de forma indefinida como profilaxis primaria de trombosis. Con esta pauta, investigadores del Hospital Clínico de Barcelona obtienen resultados exitosos en el 88% de los embarazos. Sólo en caso de fracaso previo del AAS asocian HBPM.

Las pautas más habituales, sobre todo cuando existen antecedentes de muertes fetales, preeclampsia o prematuridad, asocian desde el inicio AAS y HBPM a dosis profilácticas (dalteparina 5.000 UI/día/subcutáneas, en caso de abortos tempranos y 5.000 UI/12 horas, en caso de muertes fetales tardías. La enoxaparina se emplea en dosis de 30-40 mg/día en el primer supuesto y de 40-60 mg/día en el segundo). Algunos autores recomiendan las dosis bajas hasta la semana 16-20 de embarazo y las duplican a partir de ese momento⁽⁵⁸⁾. En casos de historia aislada de abortos tempranos algunos expertos añaden la HBPM sólo durante las 13 primeras semanas del embarazo⁽⁶⁰⁾. La heparina no fraccionada (5.000-7.500 UI/sbc/12 horas) resulta igualmente eficaz. Ruffatti y colaboradores, de la Universidad de

Padua proponen dosis de nadroparina ajustadas al peso, a lo largo del embarazo (70-80-90 U/Kg, en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente; dosis variables entre 3.800 y 6.650 U). Con dicha pauta de heparina, asociada con 100 mg/día de AAS, ellos obtienen 97% de éxitos en el embarazo en mujeres con SAF obstétrico sin antecedentes de trombosis.

En todas las pacientes con SAF definido habrá que instaurar terapia antitrombótica en el periodo postparto, al menos durante 6 semanas.

Empson et al realizaron una revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados sobre mujeres con AAF y abortos o muertes fetales recurrentes publicados hasta 1.999⁽⁶⁰⁾. Fueron evaluados diez ensayos que incluían 627 mujeres: Tres trabajos realizados con tratamiento aislado de AAS en dosis bajas no mostraron eficacia significativa (en ellos el AAS no se administró en las semanas previas al embarazo); la asociación de heparina con AAS resultó más eficaz que la aspirina sola; la asociación de prednisona con AAS no resultó eficaz y además aumentaba de forma significativa los casos de prematuridad.

Fracaso del tratamiento profiláctico en el embarazo previo

Si en el embarazo previo la paciente recibió solamente AAS, se ha de añadir HBPM. Si persiste el fracaso terapéutico, se pueden añadir inmunoglobulinas endovenosas a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días consecutivos. Este tratamiento se puede repetir mensualmente a lo largo del embarazo⁽²⁷⁾.

El tratamiento con inmunoglobulinas ha sido evaluado en un ensayo piloto multicéntrico, controlado frente a placebo, que incluía 16 mujeres con AAF positivos, con o sin historia de abortos o muertes fetales recurrentes, y/o eventos tromboticos. Todas ellas recibían heparina y AAS y eran randomizadas a recibir, además, placebo o cursos mensuales de inmunoglobulinas endovenosas hasta la semana 36 de gestación. No se observó ninguna eficacia adicional significativa del régimen con inmunoglobulinas⁽⁶¹⁾. Sí que hubo una tendencia positiva a favor de las inmunoglobulinas (no significativa) en cuanto a número de casos con retraso del crecimiento fetal y en cuanto al requerimiento de ingresos en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Por otra parte, algunos ensayos clínicos y un metaanálisis Cochrane concluyen que las inmunoglobulinas endovenosas están asociadas con un incremento del riesgo de pérdidas de embarazo o nacimiento prematuro, comparadas con la HBPM y aspirina.

Así pues, en la actualidad este tipo de tratamiento debe ser considerado empíricamente sólo para las mujeres que no pueden recibir heparina y AAS, o en aquellas en las cuales éste haya fracasado.

Algunos casos aislados, resistentes al tratamiento y de muy alto riesgo, han sido tratados con plasmaféresis, anticoagulación e inmunoglobulinas intravenosas⁽⁶²⁾.

Tratamiento de la trombocitopenia

Para el tratamiento de la trombocitopenia de pacientes con SAF se emplean pautas terapéuticas similares a las utilizadas en la PTI⁽⁶³⁾. El abordaje terapéutico será individualizado para cada paciente. La guía elaborada por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia para el tratamiento y seguimiento de la púrpura trombopénica inmune/idiopática (PTI) reconoce tres fases: Trombocitopenia aguda o reciente cuya duración es inferior a tres meses, persistente cuando dura de 3 a 12 meses y crónica que persiste más de 12 meses⁽⁶⁴⁾. Se añade el calificativo de "grave" en cualquiera de las etapas cronológicas cuando se acompaña de sangrado o hemorragia de distinta localización y extensión. La indicación de tratamiento debe basarse en el recuento plaquetario (con un umbral $\leq 20 \times 10^9/l$) y siempre que se acompañe de clínica hemorrágica significativa. Excepcionalmente cifras superiores a $50 \times 10^9/l$ requerirán tratamiento, aunque no siempre hay correlación entre sangrado y recuento plaquetar. El objetivo terapéutico es alcanzar recuentos plaquetares suficientes para evitar hemorragias graves y/o garantizar la hemostasia en situaciones de riesgo concretas como puede ser una intervención quirúrgica; no es un objetivo normalizar el recuento plaquetar por sí mismo. En la elección de tratamiento ha de tenerse siempre en cuenta las diferentes toxicidades que pueden producirse.

Tratamiento de primera línea

- Prednisona. Dosis de 1mg/kg/día, vía oral (0,5-2 mg/kg/día), durante 21 días, con descenso progresivo lento hasta la supresión.
- Dexametasona. Dosis de 40 mg/día, vía oral, durante 4 días, administrados cada 2-4 semanas, 4-6 ciclos.
- Metil Prednisolona. Pulsos de 1 gr/día/iv, 3 días consecutivos.
- Inmunoglobulinas iv. Cuando es necesaria una rápida elevación de la cifra de plaquetas -asociada a corticoides- o bien si hay contraindicación de la corticoterapia. Se administra 1 gr/kg en una sola dosis y se repite si es necesario.

- Inmunoglobulinas 0,4 gr/kg/día, cinco días consecutivos.
- Anti-D intravenoso. No está aprobada por la Agencia Europea del Medicamento. Opción a valorar en pacientes Rh+ no esplenectomizados (según las normas, esto lo convierte en agente de tercera línea). Podría utilizarse en primera línea en casos excepcionales de refractariedad y/o contraindicación a otras terapias, si se precisa una rápida elevación de plaquetas. La pauta de administración consiste en dosis de 50-75 mcg/kg/día durante 7 días, seguida de administración intermitente cada 3-4 semanas y luego trimestral o semestral si el paciente tolera el tratamiento y mantiene una respuesta estable ($>30 \times 10^9$ plaquetas/l).
- Para el tratamiento urgente de la PTI en pacientes con sangrado grave, $< 20 \times 10^9/l$ plaquetas y factores añadidos de riesgo hemorrágico, se recomienda el uso de Ig iv asociadas a corticoides y transfusión de concentrado de plaquetas⁽⁶⁴⁾.
- Esplenectomía. En casos excepcionales con fracaso de los tratamientos previamente referidos.

Tratamiento de segunda línea

- Esplenectomía. Indicada cuando existe trombocitopenia grave asociada a riesgo evidente e inmediato de hemorragia. Ante la indicación quirúrgica debe tenerse en cuenta la relación riesgo-beneficio así como dejar transcurrir un período de vigilancia a partir del momento del diagnóstico. Se acepta una tasa de respuesta completa postesplenectomía del 66% y parcial del 22%; los pacientes que alcanzan respuesta completa mostraron una persistencia completa del 60% a los 10 años de la intervención. La incidencia de mortalidad asociada al procedimiento es del 1% por laparotomía y del 0,2% por laparoscopia. Las complicaciones se presentan en 13 y 10% de los pacientes, respectivamente.
- Rituximab. Anticuerpo monoclonal anti CD20 indicado en segunda línea de tratamiento, si bien la indicación todavía no está en ficha técnica. La dosis empleada es de 375 mg/m²/semana, administrando cuatro dosis seguidas⁽⁶⁵⁾. Antes de la administración debe realizarse estudio discriminativo de enfermedades víricas por si existen contraindicaciones o bien se precisa de profilaxis primaria dirigida a VHB.
- Agentes trombopoyéticos. Se emplean como tratamiento de segunda línea para aquellos pacientes en los que la esplenectomía esté contraindicada o no sea aceptada.

Tratamiento de tercera línea

Agentes trombopoyéticos

Los agonistas de la trombopoyetina son los agentes de elección cuando fracasa el tratamiento de segunda línea, o en segunda línea si la esplenectomía está contraindicada⁽⁶⁶⁾.

Están indicados en: a) trombopenia crónica, que persiste más de 12 meses; b) en formas graves con clínica hemorrágica y c) en la modalidad refractaria a tratamientos previos -inclusive la esplenectomía-.

Se dispone de dos fármacos análogos de la trombopoyetina (o agonistas del receptor de la trombopoyetina): eltrombopag y romiplostin. Las indicaciones establecidas son las mismas para ambos. No existe resistencia cruzada entre los dos agentes hasta hoy conocidos de esta categoría por lo que la ausencia de respuesta o la respuesta insuficiente a uno de ellos no debe considerarse contraindicación para iniciar tratamiento con el otro. La eficacia y tolerabilidad de estos agentes está demostrada en ensayos clínicos controlados. Los principales efectos adversos son el desarrollo de cataratas, hipercoagulabilidad y las alteraciones de la función hepática.

El tratamiento crónico con estos agentes tiene el objetivo de mantener una cifra de plaquetas que haga improbable el riesgo hemorrágico, pero no la normalización del recuento plaquetar.

- Eltrombopag: Dosis inicial recomendada 50 mg/día, vía oral. Ajustar la dosis según la necesidad, entre 25 y 75 mg/día. Seguimiento con hemograma completo y perfil bioquímico-enzimático.
- Romiplostin: Dosis inicial 1 mcg/kg de peso corporal, vía subcutánea, una vez a la semana. Ajustar la dosis con incrementos semanales. Nunca sobrepasar 10 mcg/kg. Seguimiento con hemograma completo y perfil bioquímico-enzimático.

Preparación del paciente para esplenectomía

- a) Profilaxis vacunal: Pneumococo, Meningococo, Haemophilus.
- b) Conseguir cifra de plaquetas $> 50 \times 10^9/l$
- c) Transfusión de plaquetas si recuento plaquetar menor de $50 \times 10^9/l$
- d) Inmunoglobulinas: 1 gr/kg dosis única. Puede administrarse también días 1 a 3 si no hay respuesta con dosis única. También puede usarse la pauta de 0,4 gr/día x 5 días consecutivos.
- e) Metil-Prednisolona: 1-2 mg/kg/día vs Dexametasona 40 mg/día x 4 días vs Metil-prednisolona 1 gr/día/iv x 3 días.

Otros tratamientos menos empleados:

- a) AAS: 100 mg/día/vo

b) Cloroquina: 250 mg/día/vo.

c) Hidroxicloroquina: 400 mg/día/vo.

d) Danazol (Danatrol® cápsulas de 200 mg): Iniciar con 200 mg/8 horas, que podrá incrementarse hasta un total de 1.200 mg/día, si no hubiese respuesta en varias semanas. Monitorizar función hepática.

e) Azatioprina (Imurel® cap 50 mg): 2-2,5 mg/Kg/día.

f) Ciclofosfamida en pulsos IV (Genoxal®): 0,5-0,75 gr./m²/mensuales.

g) Ciclosporina A (Sandimmun Neoral® cápsulas de 25, 50 y 100 mg): 3-5 mg/Kg/día.

h) Vincristina: 1 mg/iv cada semana durante 4 semanas.

i) Micofenolato mofetilo: 1,5-2 gr./día.

j) Recambio plasmático.

k) Radioterapia esplénica.

l) Embolización parcial esplénica.

CUIDADOS PERIOPERATORIOS EN LOS PACIENTES CON SAF

El perioperatorio de pacientes con SAF es un momento crucial en el que pueden desencadenarse frecuentes complicaciones, sobre todo de tipo trombótico^(67,68). Así, se ha descrito la aparición de embolismo pulmonar, oclusiones arteriales o venosas de diferente localización, necrosis cutánea extensa, hemorragia suprarrenal con insuficiencia suprarrenal primaria, trombosis del injerto vascular, trombosis de un riñón, hígado o corazón trasplantado y SAF catastrófico. La trombocitopenia y las hemorragias secundarias al tratamiento anticoagulante también constituyen complicaciones importantes. Ello hace necesario un control estricto de la anticoagulación en el período pre, intra y postquirúrgico. Algunos autores recomiendan la monitorización del tratamiento con heparina intraoperatorio, durante la cirugía cardíaca, mediante la medida de los niveles anti-factor Xa y el tiempo de coagulación activado. En algunos casos de trasplante de órganos sólidos se ha recurrido con éxito a disminuir los niveles de AAF mediante plasmaféresis e inmunosupresores, además de las medidas de anticoagulación oportunas.

PRONÓSTICO

El SAF primario o asociado es un cuadro de mal pronóstico con alta morbilidad y mortalidad. El pronóstico vendrá determinado por la localización

de las trombosis y por las manifestaciones clínicas que presente el paciente. El síndrome catastrófico es la forma de evolución más grave, con una mortalidad aproximada del 50%. Sin tratamiento anticoagulante adecuado las trombosis recurren en el 70% de los casos.

Se han descrito como signos de mal pronóstico la hipertensión pulmonar, la afectación neurológica, miocárdica, renal, del aparato digestivo⁽⁶⁹⁾ o de más de dos órganos simultáneamente, la gangrena de extremidades, el SAF catastrófico, la anemia hemolítica autoinmune (AHA), la presentación de más de un episodio clínico y la presencia de anticuerpos anti- β 2GPI. El síndrome de distrés respiratorio del adulto ocurre en más del 20% de los casos de SAF catastrófico y también conlleva un mal pronóstico⁽⁷⁰⁾. La aparición de coagulación intravascular diseminada (CID) en el contexto del SAF también es considerada de mal pronóstico y debe inducir al clínico a pensar en la posibilidad de un SAF catastrófico⁽⁷¹⁾.

Los pacientes con un primer episodio de AHA y anticuerpos anti- β 2GPI es frecuente que tengan un segundo episodio en el plazo aproximado de un año. Por el contrario, las mujeres con abortos recurrentes y anticuerpos anti- β 2GPI negativos, pueden tardar más de una década en sufrir un segundo episodio clínico.

La presencia de livedo reticularis se ha asociado con trombosis arteriales, alteraciones cardíacas y del sistema nervioso central⁽⁷²⁾.

Las alteraciones valvulares cardíacas tienden a permanecer estabilizadas en dos tercios de los pacientes, mientras que progresan en el tercio restante, sobre todo en sujetos con títulos altos de AAC de tipo IgG⁽⁷³⁾.

La evolución del SAF primario a LES o lupus-like es inusual, incluso en seguimientos a largo plazo. La presencia de un test de Coombs positivo podría ser un dato orientador sobre la posibilidad de dicha evolución⁽⁷⁴⁾.

En un estudio de seguimiento a 10 años de 39 pacientes con SAF primario, realizado en el hospital de Cirugía Especial de New York, observaron que al final del mismo, 15 pacientes (38,4%) sufrían un daño orgánico grave en forma de hemiparesia por ictus isquémicos cerebrales (n=8), demencia (n=3), tetraplejia (n=1), cardiomiopatía dilatada/infarto de miocardio (n=1), infarto pulmonar masivo (n=1) e insuficiencia renal terminal (n=1). La capacidad funcional del 20% de los pacientes se veía muy afectada por disfunción cognitiva (n=3), disnea grado IV (n=2), afasia (n=2) y síndrome de enclausramiento (n=1). Los autores del trabajo concluyen

que el SAF tiene un mal pronóstico a largo plazo, sufriendo más de un tercio de los pacientes daño orgánico severo y un quinto de los mismos incapacidad funcional importante⁽⁷⁵⁾.

El SAF tiene un impacto negativo sobre la evolución y supervivencia de los pacientes con LES y sobre los resultados de trasplantes de órganos sólidos (riñón, pulmón y corazón). El LES, a su vez, es un factor de mal pronóstico en pacientes con SAF catastrófico⁽⁷⁶⁾.

En los niños con SAF los síntomas más frecuentes de presentación son las trombosis venosas, los ictus cerebrales y la trombocitopenia. La isquemia cerebral ocurre en más del 50% de los casos y las niñas desarrollan LES con mucha frecuencia⁽⁷⁷⁾.

En la cohorte de 1.000 pacientes del Euro-phospholipid Project Group, en un seguimiento medio de 5 años, el 16% de los pacientes sufrieron fenómenos trombóticos recurrentes, la mayoría de ellos mientras tomaban anticoagulantes orales y/o aspirina; el 7% de los que recibían anticoagulantes orales presentaron complicaciones hemorrágicas; el 2,5% de las mujeres que solo presentaban manifestaciones obstétricas al inicio del estudio desarrollaron a lo largo del mismo un nuevo evento trombótico; fueron frecuentes los abortos precoces y los nacimientos prematuros. El 5,3% de los pacientes fallecieron; las causas más frecuentes de muerte fueron las infecciones bacterianas (21% de los fallecimientos), el infarto de miocardio (19%) y el ictus (13%). No se detectaron predictores clínicos o inmunológicos de los fenómenos trombóticos, de la morbilidad obstétrica ni de mortalidad⁽⁷⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khamashta MA. Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. Springer-Verlag London, Berlin, Heidelberg. 2nd printing 2002.
2. Khamashta MA. Editor invitado. Síndrome antifosfolípido (de Hughes). Rheumatic Disease Clinics of North America. (Edición española). Panamericana. 2001, número 3.
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4: :295-306

5. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-1027.
6. Piette JC, Weschler B, Frances C, et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1802-1804.
7. Branch DW, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1333-1344.
8. Cuadrado MJ, Mujic F, Muñoz E, et al. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 194-196.
9. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42: 200-213.
10. Hughes GR. Migraine, memory loss, and "multiple sclerosis". Neurological features of the antiphospholipid syndrome. *Postgrad Med J*. 2003; 79: 81-83.
11. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Ballesteros A, et al. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 57-68.
12. Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)*. 1997; 76: 203-212.
13. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Pierangeli S, Harris EN. "Black swan in the kidney": renal involvement in the antiphospholipid antibody syndrome. *Kidney Int* 2002; 62: 733-744.
14. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 195-198.
15. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barron J, Colmenares-Galvis T, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1999; 137: 973-978.
16. Esteban E, Blanes A, Moreno MT, et al. Mixoma auricular derecho en paciente con anticuerpos antifosfolípidos positivos. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 999-1002.
17. Miserocchi E, Baltatzis S, Foster CS. Ocular features associated with anticardiolipin antibodies: a descriptive study. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 451-456.
18. Nahass GT. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 149-168.
19. Espinosa G, Santos E, Cervera R, et al. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 106-118.
20. Espinosa G, Font J, García-Pagán JC, et al. Budd-Chiari secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 345-354.
21. Morla RM, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and antiphospholipid antibodies: report of two cases and review of the literature. *Lupus* 1999; 8: 160-163.
22. Naarendorp M, Spiera H. Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus, lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1999; 26: 2065.
23. Armentia A, Barber D, Lombardero M, et al. Anaphylaxis associated with antiphospholipid syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 87: 54-59.
24. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 355-377.
25. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 530-533.
26. Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ, et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1891-6.
27. Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Ingelmo M. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Menarini. 4ª edición. 2010.
28. Lochshim MD. Antiphospholipid antibody syndrome. En: Kelley's textbook of rheumatology. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sargent JS editors. Sixth Edition. Saunders. Philadelphia. 2001.
29. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, et al. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1466-1467.
30. Ginburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 997-1002.
31. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, 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: 2382-91.
32. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
33. Cuadrado MJ. Treatment and monitoring of patients with antiphospholipid antibodies and thrombotic history (Hughes syndrome). *Curr Rheumatol Rep*. 2002; 4: 392-398.

34. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133-1138.
35. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baudo F, Berrettini M, Testa S, D'Angelo A, Tognoni G, Barbui T. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 848-53.
36. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: Analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1164-1169.
37. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2006; 295 (9): 1050-7.
38. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 1487-95.
39. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010; 376 (9751): 1498-509.
40. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-534.
41. Cervera R; CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the 'CAPS Registry'. *Lupus.* 2010; 19: 412-8.
42. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol* 2002; 29: 2006-2011.
43. Colli A, Mestres CA, Espinosa G, Plasín MA, Pomar JL, Font J, Cervera R. Heart valve surgery in patients with the antiphospholipid syndrome: analysis of a series of nine cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37: 154-8.
44. Nagappan R, Lodge RS. Acute autoimmune cardiomyopathy in primary antiphospholipid antibody syndrome. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 226-229.
45. Fain O, Mathieu E, Seror O, et al. Aortitis: A new manifestation of primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 1995; 34: 686-687.
46. Castellano-Cuesta JA, Pérez-Torres A, Sánchez-Roi R y López-Chuliá F. Evidencias en el síndrome antifosfolípido en pacientes alérgicos a la aspirina. *Rev Sociedad Valenciana Reumatología* 2006; 2; 1: 27-30.
47. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291 (5): 576-84.
48. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci.* 2009; 7: 15-8.
49. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Warfarin for multiple sclerosis ? *QJM* 2000; 93: 497-499.
50. Paus S, Potzsch B, Risse JH, et al. Chorea and antiphospholipid antibodies : treatment with methotrexate. *Neurology* 2001; 56: 137-138.
51. Harel L, Zecharia A, Straussberg R, et al. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 147-151.
52. Aziz A, Conway MD, Robertson HJ, et al. Acute optic neuropathy and transverse myelopathy in patients with antiphospholipid antibody syndrome: favorable outcome after treatment with anticoagulants and glucocorticoids. *Lupus* 2000; 9: 307-310.
53. Korkmaz C, Kabukcuoglu S, Isiksoy S, Yalcin AU. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome and its response to immunosuppressive therapy. *Lupus* 2003; 12: 760-765.
54. Vaidya S, Sellers R, Kimball P, et al. Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study. *Transplantation* 2000; 69: 1348-52.
55. Srinivasan SK, Pittelkow MR, Cooper LT Jr. Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of cutaneous infarctions in antiphospholipid antibody syndrome: a case report. *Angiology* 2001; 52: 635-639.
56. Gertner E. Treatment with sildenafil for the healing of refractory skin ulcerations in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 133-135.
57. Fiehn C, Breitbart A, Germann G. Autologous skin transplantation for widespread cutaneous necrosis in secondary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 908-910.
58. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y embarazo. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología.* 2.000; 1: 332-341.
59. Carmona F, Font J, Azulay M, et al. Risk factor associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46:274-279.
60. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutical trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 135-144.

61. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 122-127.
62. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 196-202.
63. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117: 4190-207.
64. Sanz MA, Vicente V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: documento de Consenso. SEHH.2011. Prodig Multimedia, S.L.
65. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1340-6.
66. Vicente V, Molero T, Conde E, Sanz MA, Besalduch J. Clinical experiences in the therapeutic Management of the patient with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Haematologica* 2012; 97(supl 1)
67. Hogan WJ, McBane RD, Santrach PJ, et al. Antiphospholipid syndrome and perioperative hemostatic management of cardiac valvular surgery. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 971-976.
68. Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: Hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. *J Rheumatol* 2002; 29: 843-849.
69. Cervera R, Espinosa G, Cordero A, Oltra MR, Unzurrunzaga A, Rossiñol T, Plaza J, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Asherson RA, Font J; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group. Intestinal involvement secondary to the antiphospholipid syndrome (APS): clinical and immunologic characteristics of 97 patients: comparison of classic and catastrophic APS *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(5):287-96.
70. Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson RA, Cervera R, Claver G, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Ingelmo M; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 81-6.
71. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 943-6.
72. Toubi E, Krause I, Fraser A, Lev S, Stojanovich L, Rovensky J, Blank M, Shoenfeld Y. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23: 499-504.
73. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Bonizzato S, Muzzupappa S, Atzeni F, Rossi E, Doria A. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 574-9.
74. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, Hughes GR, Khamashta MA. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 225-30.
75. Erkan D, Yazici Y, Sobel R, Lockshin MD. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. *J Rheumatol* 2000; 27: 2817-2821.
76. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Project Group. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol.* 2007; 34: 346-52.
77. Berkun Y, Padeh S, Barash J, Uziel Y, Harel L, Mukamel M, Revel-Vilk S, Kenet G. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum.* 2006;55 (6):850-5.
78. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y et al. Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1.000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1428-32.

BIBLIOGRAFIA ADICIONAL (13TH CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE SAF)

- Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, Erkan D, Krilis S, Machin S, Pengo V, Pierangeli S, Tektonidou M, Khamashta M. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011; 20: 206-18.
- Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, Vadya S, Adrogué HE, Solomon M, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-

criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011; 20: 165-73.

- Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, Vadya S, Adrogué HE, Solomon M, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and

Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011; 20: 174-81.

- Branch W; Obstetric Task Force. Report of the Obstetric APS Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 13th April 2010. *Lupus*. 2011; 20 :158-64.