

# Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS) es una trombofilia adquirida mediada por autoanticuerpos que representa una condición médica compleja y potencialmente grave. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por trombosis arterial o venosa recurrente y complicaciones significativas durante el embarazo, afectando predominantemente a mujeres en edad reproductiva.

## APS Primario

Ocurre de forma independiente sin asociación con otras enfermedades autoinmunitarias

## APS Secundario

Se presenta en asociación con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades autoinmunitarias

## APS Catastrófico

Forma que pone en riesgo la vida, afectando simultáneamente tres o más órganos

Los anticuerpos detectados en el suero de los pacientes están dirigidos contra fosfolípidos con carga negativa o proteínas plasmáticas que se unen con estos fosfolípidos, como la glucoproteína I  $\beta_2$  ( $\beta_2$ GPI) y la protrombina. Los fosfolípidos son componentes esenciales de las membranas citoplásmicas de todas las células vivas. Los anticuerpos se dirigen específicamente contra fosfolípidos con carga negativa, incluyendo cardiolipina, fosfocolina y fosfatidilserina.

## Epidemiología

La incidencia del APS se calcula en aproximadamente 5 casos por 100,000 años-persona, con una prevalencia estimada de 40 a 50 por cada 100,000 habitantes en la población general. Los anticuerpos antifosfolípidos que se unen a proteínas plasmáticas se presentan en 1% a 5% de la población general, y su prevalencia aumenta con la edad.

## Poblaciones Afectadas

Se sabe que 33% de los sujetos con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunitarias poseen estos anticuerpos, mientras que su prevalencia de desarrollar APS varía de 5% a 10%. Las mujeres son las más afectadas por esta condición.

# Patogenia y Manifestaciones Clínicas

Los fenómenos iniciadores para la generación de anticuerpos contra las proteínas de unión con fosfolípidos incluyen infecciones, estrés oxidativo y estrés físico sustancial, como una cirugía o traumatismo, con un fondo genético apropiado. Estos factores parecen inducir un incremento de la apoptosis de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y la exposición subsiguiente a los fosfolípidos.



## Factores Desencadenantes

Infecciones, estrés oxidativo, cirugía o traumatismo con predisposición genética



## Apoptosis Celular

Aumento de la muerte celular endotelial y exposición de fosfolípidos



## Formación de Anticuerpos

Generación de neoantígenos y producción de anticuerpos antifosfolípidos



## Trombosis

Activación de coagulación intravascular y formación de trombos

## Manifestaciones Clínicas Principales

Las manifestaciones clínicas constituyen predominantemente una expresión directa o indirecta de la trombosis venosa o arterial, las complicaciones del embarazo o ambos componentes. La presentación clínica es diversa y puede afectar múltiples sistemas orgánicos.



### Trombosis Venosa

Ocurre principalmente en las extremidades inferiores, causando embolia pulmonar. La trombosis de la vena cava produce el síndrome de Budd-Chiari, mientras que la trombosis venosa cerebral se presenta con hipertensión intracraneal.



### Trombosis Arterial

Afecta más frecuentemente las arterias cerebrales, manifestándose como migraña, disfunción cognitiva, ataques isquémicos transitorios y accidente cerebrovascular. También puede causar infarto miocárdico y oclusión arterial retiniana.



### Complicaciones Obstétricas

Mayor riesgo de abortos recurrentes, retraso del crecimiento intrauterino, preeclampsia, eclampsia y parto prematuro. Las principales causas son los infartos placentarios.



### Livedo Reticular

Signo vascular reticular de color levemente violáceo en forma de manchas cutáneas, producido por hinchazón de las venillas originada por obstrucción trombótica de los capilares.



### Endocarditis de Libman-Sacks

Vegetaciones diminutas caracterizadas por microtrombos organizados de plaquetas y fibrina, rodeados de fibroblastos y macrófagos en proliferación.



### Lesiones Glomerulares

Se manifiestan por hipertensión, incremento de creatinina sérica, proteinuria y hematuria leve. Histológicamente muestran microangiopatía trombótica en fase aguda.

### Otras Manifestaciones

- Aterosclerosis prematura
- Necrosis ósea avascular
- Artralgia y artritis
- Fracturas no traumáticas
- Osteoporosis
- Anemia hemolítica Coombs-positiva
- Trombocitopenia



# Diagnóstico y Tratamiento del APS

El diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos requiere una evaluación cuidadosa que combine criterios clínicos y de laboratorio. Hay que considerar con gran detenimiento la posibilidad de APS en casos de trombosis, apoplejía en personas menores de 55 años o complicaciones del embarazo, especialmente en presencia de livedo reticular o trombocitopenia.

1

## Criterios Clínicos

Trombosis vascular (uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de vasos finos) o complicaciones del embarazo específicas

2

## Criterios de Laboratorio

Presencia de anticoagulante lúpico, anticardiolipina o anticuerpos contra  $\beta_2$ GPI en valores intermedios o altos en dos ocasiones con 12 semanas de diferencia

3

## Confirmación Diagnóstica

La presencia de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio aseguran el diagnóstico, incluso con otras causas de trombofilia

## Estrategias de Tratamiento

El riesgo de fenómenos trombóticos y obstétricos tiene una relación estrecha con el perfil anti-fosfolípidos subyacente. Este perfil depende del tipo de autoanticuerpos (IgG con alto riesgo versus IgM de bajo riesgo), el número de anticuerpos contra fosfolípidos, su concentración y la persistencia de positividad en mediciones repetidas.



### Trombosis Venosa

Antagonistas de vitamina K de por vida con INR objetivo de 2.0 a 3.0 después del primer episodio trombótico no provocado



### Trombosis Arterial

INR objetivo de 3.0 a 4.0 o de 2.0 a 3.0 junto con ácido acetilsalicílico en dosis baja (75-100 mg/día)



### APS Obstétrico

Tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico en dosis baja y heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica



### APS Catastrófico

Combinación de glucocorticoides, heparina y plasmaféresis o inmunoglobulina IV, junto con tratamiento de eventos desencadenantes

## Prevención en Pacientes Asintomáticos

Para personas asintomáticas o pacientes con lupus eritematoso sistémico y un perfil anti-fosfolípidos de alto riesgo, pero sin evidencia de episodio trombótico o morbilidad obstétrica previos, se recomienda el tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico en dosis baja.

En mujeres no embarazadas con antecedente de complicaciones obstétricas relacionadas con APS, el tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis baja parece reducir el riesgo de un episodio trombótico subsiguiente, independientemente de un diagnóstico subyacente de lupus eritematoso sistémico.

## Opciones para Casos Refractarios

Cuando hay complicaciones obstétricas recurrentes a pesar del tratamiento estándar, las alternativas incluyen:

- Elevar la dosis de heparina de bajo peso molecular (de profiláctica a terapéutica)
- Administración de hidroxicloroquina 400 mg al día
- Inmunoglobulina IV 400 mg/kg al día durante cinco días

Para el APS catastrófico refractario, las alternativas terapéuticas son el agotamiento de linfocitos B (con rituximab) o la inhibición del complemento (con eculizumab).

☐ **Nota Importante:** Los inhibidores directos de la trombina orales aumentan el riesgo de eventos arteriales, especialmente en pacientes con triple positividad o trombosis arterial previa. Pueden considerarse con extrema cautela solo en casos con contraindicaciones a los antagonistas de vitamina K.