

Fecha de recepción:
10 de octubre de 2016

Fecha de aprobación:
10 de noviembre de 2016

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO CATASTRÓFICO

Rodríguez – Pintó Ignasi (1), Cervera Ricard (1)

(1) Servicio de enfermedades autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona. Cataluña. España.

Correspondencia:

Ricard Cervera
Servicio de Enfermedades Autoinmunes
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036-Barcelona, Cataluña, España.
rcervera@clinic.cat

RESUMEN

El término síndrome antifosfolipídico (SAF) "catastrófico" fue introducido para definir una forma grave y rápidamente evolutiva de SAF que conduce a insuficiencia multiorgánica. Los pacientes con SAF catastrófico tienen en común: a) evidencia clínica de afectación orgánica múltiple (3 o más órganos); b) evidencia anatopatológica de la oclusión de múltiples vasos de pequeño calibre (aunque algunos pacientes presentan también trombosis de los vasos de gran calibre) y c) confirmación de la presencia de anticuerpos antifosfolípicos (AAF), generalmente a títulos elevados.

Aunque representan menos del 1% de todos los pacientes con SAF, generalmente se encuentran en una situación médica urgente que requiere un seguimiento clínico exhaustivo y un tratamiento precoz y enérgico.

Palabras clave: Síndrome antifosfolipídico, anticuerpos antifosfolipídicos, Anticuerpos Anticardiolipina, Inhibidor de Coagulación del Lupus, Inmunoglobulinas Intravenosas, Intercambio Plasmático.

INTRODUCCIÓN

El término síndrome antifosfolipídico (SAF) catastrófico fue introducido hace más de 25 años para describir un grupo de pacientes con SAF que, debido al desarrollo de múltiples trombosis en un corto período de tiempo, presentan una elevada mortalidad (1). El SAF catastrófico afecta a alrededor del 1% de los pacientes con SAF (2) y se asocia a una mortalidad cercana al 40% (3).

Para obtener información más precisa sobre esta variante del SAF, el European Forum on Antiphospholipid Antibodies, un grupo internacional de expertos dedicados al estudio de los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) (4), creó en el año 2000 un registro internacional denominado CAPS Registry. Este registro tiene un formato web (<https://ontocrf.costaisa.com/en/web/caps>) e incluye todos los pacientes con esta enfermedad publicados o

ABSTRACT

The term anti-phospholipid syndrome (APS) "catastrophic" was introduced to define a serious and rapidly progressive form of APS which leads to multi-organ failure. Patients with catastrophic APS have in common: a) a clinical evidence of multiple organ involvement (3 or more organs); b) pathological evidence of occlusion of multiple small vessels (although some patients have also thrombosis of large vessels) and c) confirmation of the presence of anti-phospholipid antibodies (APAs), usually at high titers.

Although they represent less than 1% of all patients with APS, they usually found in an urgent medical situation that requires a thorough clinical monitoring and an early and vigorous treatment.

Keywords: Antiphospholipid Syndrome, Antibodies, Antiphospholipid, Antibodies, Anticardiolipin, Lupus Coagulation Inhibitor, Immunoglobulins, Intravenous, Plasma Exchange.

comunicados directamente a los coordinadores del proyecto. Actualmente, el CAPS Registry incluye más de 500 casos procedentes de casi 200 artículos publicados y de los aportes de 100 médicos que han comunicado directamente sus casos a los coordinadores del registro (5, 6).

El SAF catastrófico afecta principalmente a las mujeres (70% de los casos) en su cuarta década de la vida, aunque se han descrito casos en recién nacidos y en pacientes de edad avanzada (6). La mayoría (58%) de los pacientes con esta entidad no presentan ninguna otra enfermedad autoinmune asociada. En los restantes, el lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune que con más frecuencia se asocia al SAF catastrófico, seguido por la artritis reumatoide, la dermatomiositis, la enfermedad de Behçet

o la enfermedad de Crohn (6). Cabe destacar que el SAF catastrófico es la primera manifestación del SAF en más de la mitad de los casos.

MECANISMOS PATOGÉNICOS

La razón por la que una minoría de pacientes con SAF presenta la variante catastrófica es desconocida. Ello es debido a que se han podido realizar hasta el momento pocos estudios experimentales etiopatogénicos a partir de muestras de pacientes con SAF catastrófico. La razón de la falta de este tipo de análisis se debe buscar en la baja prevalencia de la enfermedad y en el hecho de que, en un gran número de enfermos, el diagnóstico se establece mediante la necropsia, lo cual dificulta la obtención de suero o plasma.

En general, se considera que gran parte de las manifestaciones clínicas del SAF catastrófico son de naturaleza trombótica, con un especial tropismo por la microcirculación. Sin embargo, algunas de ellas no pueden explicarse directamente por la oclusión del flujo sanguíneo y se han atribuido a la sobreexpresión de citocinas en el tejido necrótico isquémico y por el endotelio vascular. En este sentido, la activación del endotelio vascular por los AAF induce la expresión de diversas moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina y la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-6, al torrente circulatorio (7, 8). Además, la unión de los AAF a las células del endotelio vascular promueve la síntesis de factor tisular (FT) por estas células (9-12).

El SAF catastrófico se considera una microangiopatía trombótica en la que la propia trombosis podría ser el desencadenante de esta afectación multisistémica. En esta hipótesis patogénica, propuesta por Kitchens et al. (13), la propia coagulación intravascular descontrolada podría ser el factor que explicaría la observación de múltiples trombosis en estos pacientes. El aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) induciría la formación de trombina y la inhibición de la fibrinólisis. Asimismo, la presencia de múltiples coágulos induciría al consumo de proteínas anticoagulantes constitucionales, tales como la proteína C y la antitrombina.

A diferencia de los casos de SAF clásico, en el SAF catastrófico la presencia de un desencadenante ambiental se ha descrito en más de la mitad de los casos (6). Entre éstos, la infección es el más frecuente, especialmente en la edad pediátrica (3, 14). Es conocido que todos los pacientes con sepsis presentan alteraciones de la coagulación (15). Éstas van desde una sutil activación de la misma, sólo detectable por técnicas ultrasensibles, hasta la coagulación intravascular diseminada, caracterizada por microtrombosis generalizada y sangrado profuso (16). Estos hallazgos llevaron a proponer que la activación paralela de la coagulación podría ser el estímulo necesario para inducir la situación catastrófica.

El receptor toll-like 4 (TLR4) es un receptor de superficie de las células del sistema inmune innato y de las células endoteliales (17) que forma parte del complejo multiprotéico que permite la inducción intracelular de la señal promovida por los AAF. A su vez, el TLR-4 representa el principal receptor de la señal inducida por el lipopolisacárido (LPS) (18), lo cual resulta esencial para la respuesta inmune innata a los componentes de bacterias, micobacterias, hongos y virus (19). Por todo ello, se ha propuesto que la co-estimulación de TLR4 a través de los AAF y de las diversas proteínas microbianas podría ser la desencadenante del estado catastrófico. Quizás, algunos polimorfismos del TLR-4 permitirían el desarrollo del SAF catastrófico.

Paralelamente, la señal inducida por los AAF parece inducir la proliferación celular a través de la diana de rapamicina en células de mamífero o mTOR (por sus siglas en inglés, mammalian Target of Rapamycin), a través de vías intracelulares todavía desconocidas (20). Ésta, a su vez, podría explicar la proliferación de la capa íntima del endotelio vascular que se observa en los pacientes con SAF catastrófico, sobre todo en los capilares renales (20).

Recientemente se ha propuesto un posible papel de la ferritina en la patogenia del SAF catastrófico (21) y se ha incluido esta entidad en el grupo de síndromes asociados a hiperferritinemia (22). Las concentraciones elevadas de ferritina se han observado asociadas con la presencia de AAF en pacientes con SAF catastrófico y en el LES (23).

FACTORES DESENCADENANTES

Se ha descrito la presencia de un factor desencadenante en más de la mitad de los pacientes con SAF catastrófico. A diferencia de la forma clásica del SAF, en la variante catastrófica estos factores han sido bien identificados. Los más frecuentes son las infecciones, seguidas por las neoplasias, los procedimientos quirúrgicos y la insuficiente anticoagulación (relación internacional normalizada por debajo del rango terapéutico) o su retirada (3, 5, 6, 24).

Respecto a las infecciones, se han descrito agentes infecciosos bacterianos y víricos. Los focos infecciosos son principalmente los pulmones y los riñones. Una proporción importante de estos microrganismos son bacterias Gram negativas. Como se ha comentado en el apartado anterior, se ha propuesto que la liberación de LPS podría actuar co-señalizando la señal del TLR4 junto a los AAF. Sin embargo, muchos otros agentes infecciosos se han descrito asociados al SAF catastrófico, como bacterias Gram positivas (*Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*), virus tipo herpes, micobacterias, protozoos y hongos.

El aumento del riesgo trombótico en pacientes con cáncer es bien conocido desde el siglo XIX, cuando Trousseau describió el desarrollo de tromboflebitis en pacientes con un carcinoma (25). Diversas razones como el estasis del flujo sanguíneo en el contexto de invasión o compresión vascular por el tumor, la inmovilización, la liberación de sustancias trombofílicas, tanto por el tumor como por las células endoteliales, la quimioterapia y los dispositivos venosos centrales se han propuesto como situaciones que podrían explicar el aumento de la frecuencia de trombosis en estos pacientes con cáncer (26). Al mismo tiempo, las neoplasias se han relacionado con el desarrollo de AAF (27). Por este motivo, no sorprende que diferentes enfermedades oncológicas hayan sido descritas como factores desencadenantes del SAF catastrófico. Entre éstas, las neoplasias hematológicas son las que con más frecuencia se asocian a esta entidad y representan una tercera parte de los pacientes con SAF catastrófico asociado a enfermedad oncológica (28). Entre las enfermedades hematológicas relacionadas

con el SAF catastrófico, el linfoma de Hodgkin es la más frecuente. Sin embargo, también se ha descrito asociado a carcinomas y sarcomas (29).

El aumento del riesgo postoperatorio de trombosis tras la cirugía general o los traumatismos múltiples ha sido ampliamente documentado (30). De esta forma, no debe extrañar que, en algunas ocasiones, la cirugía y los traumatismos se hayan asociado al desarrollo de SAF catastrófico. De hecho, se han descrito modelos animales con AAF en los que la lesión de una arteria induce la formación de coágulos en ratones (31). En este sentido, la respuesta inflamatoria a la herida quirúrgica se ha propuesto como explicación del aumento del riesgo trombótico e incluso se ha propuesto la realización de recambios plasmáticos a fin de disminuir la carga de AAF circulantes en pacientes con alto riesgo trombótico antes de la realización de la cirugía (24).

Otros factores desencadenantes de episodios de SAF catastrófico son la retirada de la anticoagulación, el embarazo y el puerperio, aunque éstos se han descrito con menor frecuencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente, las manifestaciones clínicas del SAF catastrófico se han clasificado en dos grupos en base al mecanismo patogénico. Por un lado, las que se podrían explicar por la trombosis tisular y, por otro lado, las atribuibles a la liberación masiva de citosinas (32). Sin embargo, en la práctica habitual no siempre es posible diferenciar si una manifestación clínica concreta es debida a un mecanismo, a otro o a ambos.

El desarrollo de múltiples occlusiones trombóticas microvasculares con anemia microangiopática y trombocitopenia son hallazgos característicos de los pacientes con SAF catastrófico, pero ésta es una enfermedad sistémica que puede afectar cualquier órgano o sistema.

El órgano que se afecta con mayor frecuencia en los pacientes con SAF catastrófico es el riñón. La afectación renal abarca un amplio abanico de manifestaciones que inclu-

yen la microangiopatía trombótica típica del SAF primario, el infarto renal o la trombosis venosa. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con SAF catastrófico presentan insuficiencia renal acompañada de grados variables de hipertensión arterial (3, 5, 24, 33). Las muestras anatomopatológicas renales obtenidas de los pacientes con esta entidad objetivan lesiones agudas en forma de microangiopatía trombótica, acompañada a menudo de otras alteraciones como la hipoplásia íntima de las arterias interlobulares y la atrofia cortical focal (34). Además, a menudo, la insuficiencia renal se acompaña de grados variables de proteinuria y, en ocasiones, de hematuria (3, 5, 24, 33).

El pulmón se afecta en dos terceras partes de los casos y se asocia a muy mal pronóstico (3, 5, 24, 33, 35). La mayoría de estos casos se presenta en forma de distrés respiratorio agudo (3, 5) con afectación pulmonar bilateral en forma de infiltrados radiológicos. Estos hallazgos típicamente se han atribuido a la tormenta de citocinas, aunque en algunos casos, se ha podido demostrar la presencia de microtrombosis en las muestras anatomopatológicas (36). Algunos pacientes presentan émbolos pulmonares clínicos objetivados por pruebas de imagen, asociados a disnea súbita. Otras veces, en cambio, el SAF catastrófico se asocia a hemorragia pulmonar demostrada por la presencia de hemosiderofagos en el lavado broncoalveolar (3, 5, 24, 33). La hemorragia pulmonar confiere generalmente un mal pronóstico a estos pacientes.

Casi la mitad de los pacientes con SAF catastrófico presentan un deterioro del estado de conciencia manifestado en forma de encefalopatía (5, 24, 33). A menudo, existen dudas sobre si esta manifestación clínica debe atribuirse a la hipoperfusión cerebral por hipovolemia relativa o a la presencia de trombosis intracraneal. Sin embargo, los AAF son un factor de riesgo bien conocido para los accidentes vasculares cerebrales (AVC) (37). Algunos pacientes con SAF catastrófico presentan deficiencias neurológicas focales motoras o sensitivas, propias de los AVC establecidos, y éstos se pueden documentar mediante pruebas de imagen. Con menos frecuencia, el SAF catastrófico se asocia a convulsiones o a coma, pero cuando aparecen estas manifestaciones clínicas se relacionan con un pronóstico ominoso (5, 24).

Mientras que la afección valvular es la principal manifestación cardíaca del SAF clásico (38), en los pacientes con SAF catastrófico es la insuficiencia cardíaca. Esta fue descrita en la mitad de los casos del CAPS Registry (5, 24) y se encuentra muchas veces asociada a shock cardiogénico como parte de fallo multiorgánico con hipotensión, taquicardia y oliguria. En este sentido, el TNF α y la IL-1 β han sido implicados como potentes depresores miocárdicos en la sepsis y es probable que tengan un papel destacado en este contexto. Como sucede con las manifestaciones encefalopáticas, a menudo es difícil establecer si esta manifestación clínica debe explicarse por isquemia o disfunción del tejido. En algunos casos, la trombosis coronaria está bien documentada, aunque a menudo no es posible realizar a estos pacientes pruebas para demostrarla y permanece la duda sobre si la disfunción miocárdica pudiera ser explicada por la tormenta de citocinas propia de esta entidad.

El mecanismo que subyace a la formación de vegetaciones valvulares es la presencia de AAF circulantes. Éstos inducen la formación de trombina en el endotelio, lo que resulta en engrosamiento, fusión y rigidez valvular y, finalmente, disfunción que conduce, en ocasiones, a la necesidad de recambio valvular. Las principales válvulas afectadas son la mitral y la aórtica (5, 24). La trombosis intracavaria también se ha descrito, aunque más raramente, en pacientes con SAF catastrófico. Con mucha frecuencia se describen complicaciones de la piel en forma de livedo reticularis. Algunos de estos casos, aunque con escasa frecuencia, desarrollan necrosis de la piel con úlceras e isquemia digital (24, 33).

Otros órganos afectados son los vasos periféricos, el intestino, el bazo, las glándulas suprarrenales, el páncreas, la retina y la médula ósea. Raramente se han descrito casos de infarto testicular u ovárico, necrosis de la próstata y colecistitis alitiásica (5, 24, 33).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La mayoría de los casos de SAF catastrófico se presentan como una tormenta microangiopática, mientras que las oclusiones de gran vaso son menos frecuentes. El diagnós-

tico diferencial de los pacientes que presentan cuadros clínicos con múltiples trombosis requiere un cierto grado de pericia y experiencia.

La presencia de múltiples oclusiones de grandes vasos presenta un abanico de posibilidades diagnósticas diferente del que representa la presencia de microtrombosis. Por un lado, la trombosis de grandes vasos obliga a la búsqueda de factores de riesgo tradicionales de trombosis como la enfermedad tumoral, la cirugía, la obesidad, la inmovilidad, el embarazo, la anticoncepción oral, las trombofilias hereditarias y las trombofilias adquiridas como el SAF. Sin embargo, la tormenta microangiopática, que es la forma más común de presentación del SAF catastrófico, incluye el diagnóstico diferencial con otras entidades entre las que se incluyen las infecciones graves, con o sin coagulación intravascular diseminada (CID), la CID no infecciosa, la púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) y el síndrome urémico hemolítico típico y atípico, la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia) y la hipertensión arterial maligna (asociada o no a la esclerosis sistémica).

Aun cuando la presencia de AAF en pacientes con múltiples trombosis habitualmente es la clave para el diagnóstico diferencial de los pacientes con este cuadro microangiopático, la situación clínica siempre debe guiar la toma de decisiones, ya que la presencia de estos anticuerpos no debe considerarse un dato patognomónico de esta entidad. De hecho, su presencia ha sido descrita en otros cuadros clínicos que representan su diagnóstico diferencial. Sin embargo, cuando los AAF se detectan en el curso de estas otras entidades, normalmente se encuentran en concentraciones más bajas y, a menudo, su papel patogénico en estos casos es dudoso (24, 39).

Las infecciones graves sistémicas pueden simular el cuadro clínico de SAF catastrófico y, además, las infecciones son el desencadenante más frecuente del mismo. Es conocido que las infecciones activan la coagulación y son un factor de riesgo independiente de trombosis (40-42). Al mismo tiempo, diversas infecciones han sido asociadas al desarrollo

de AAF (43). Sin embargo, a pesar de la posibilidad de detectar AAF durante las infecciones graves, éstos se encuentran en concentraciones bajas y probablemente no tienen relevancia clínica. Por lo tanto, la presencia de concentraciones elevadas de AAF debe ser tomada como un hallazgo altamente indicativo para el diagnóstico de SAF catastrófico (24). La CID no debe ser considerada una enfermedad, sino una complicación de varios trastornos. Los síndromes más frecuentemente asociados a CID son las infecciones, los traumatismos graves, los tumores malignos y las complicaciones obstétricas (40, 44). La CID es un cuadro clínico caracterizado clínicamente por trombosis masiva multifocal y hemorragias. Fisiológicamente se explica por el consumo de factores de coagulación que se manifiesta desde el punto de vista analítico por la prolongación de los tiempos de coagulación y el consumo de fibrinógeno (45). Sin embargo, las mismas características clínicas y de laboratorio pueden observarse en pacientes con SAF catastrófico (46). De hecho, es posible que no se pueda diferenciar estas dos situaciones clínicas y la CID deba ser considerada como otra manifestación clínica del SAF catastrófico.

Uno de los diagnósticos diferenciales más difíciles y de mayor trascendencia clínica en los pacientes con SAF catastrófico es la PTT. Las manifestaciones clínicas renales y neurológicas junto con anemia, trombocitopenia y la presencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica propias de la PTT se pueden observar igualmente en el SAF catastrófico. Sin embargo, aunque la especificidad de la actividad ADAMTS-13 se debate mucho en la literatura (47), la presencia de bajas concentraciones de actividad ADAMTS-13 debe apuntar al diagnóstico de una PTT mientras que las concentraciones elevadas de AAF deben hacer sospechar el diagnóstico de SAF catastrófico.

La TIH es una complicación rara pero grave del tratamiento con heparina que se produce entre 4 a 10 días después del inicio del fármaco e incluso antes en pacientes expuestos a la misma con anterioridad. La forma grave (tipo II) es un trastorno caracterizado por la formación de autoanticuerpos contra el factor 4 de las plaquetas (PF4), que se unen a éstos

tas y provocan la agregación y la activación plaquetaria (48). Sin embargo, el antecedente de la administración de heparina y la presencia de anticuerpos anti-PF4 permite en la mayoría de los casos distinguir entre estas dos entidades (24).

El síndrome HELLP es otra enfermedad incluida entre las entidades que representan el diagnóstico diferencial del SAF catastrófico. Afecta al endotelio vascular de la circulación hepática. Normalmente se manifiesta al final del embarazo y, en algunas ocasiones, se ha considerado como una expresión de SAF catastrófico. Sin embargo, el pequeño número de pacientes con SAF catastrófico en el período obstétrico hace que sea difícil diferenciar esta situación clínica. Probablemente, ambas situaciones podrían favorecerse entre sí y representar un continuo en las alteraciones de la microcirculación que, en este caso, se manifiestan predominantemente en el hígado.

Aunque escasos, hay casos descritos de SAF catastrófico en pacientes con esclerosis sistémica, lo cual plantea el diagnóstico diferen-

cial entre este síndrome y la crisis renal esclerodérmica. Sin embargo, en estos pacientes, los antecedentes de esclerosis sistémica y/o síndrome de Raynaud, junto a la presencia de especificidades antigenicas de esclerosis sistémica, la determinación de los AAF y los hallazgos de la biopsia renal no acostumbran a plantear dudas diagnósticas.

Con el fin de ayudar a los médicos que se enfrentan a este complejo diagnóstico diferencial, durante el 14º Congreso Internacional de AAF se actualizaron los criterios clasificatorios del SAF catastrófico (tabla 1) (24). Estos criterios tienen ahora en cuenta la dificultad de realizar la biopsia en algunos de estos pacientes en situación inestable y, por lo tanto, no requieren de la misma para considerar al paciente como afecto de SAF catastrófico, a pesar de que se sigue considerando muy recomendable cuando es posible realizarla. Así mismo, en este consenso se refuerza la idea de realizar el diagnóstico diferencial con estas entidades, con el fin de identificar el peso de cada una de ellas para explicar la situación clínica catastrófica.

Tabla No. 1
Criterios clasificatorios del SAF catastrófico.

- | |
|---|
| <p>1. Evidencia de afectación de 3 órganos, sistemas y/o tejidos.</p> <p>2. Desarrollo de las manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana.</p> <p>3. Confirmación de la presencia de AAF (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina y/o anti-beta-2-glicoproteína I) a títulos superiores a 40 UI/L.</p> <p>4. Excluir otros diagnósticos.</p> <p>SAF catastrófico definitivo</p> <ul style="list-style-type: none">• Cumple los 4 criterios. <p>SAF catastrófico probable</p> <ul style="list-style-type: none">• Cumple los 4 criterios, excepto por la afectación únicamente de 2 órganos, sistemas y/o tejidos.• Cumple los 4 criterios, excepto por la imposibilidad de confirmación de la presencia de AAF circulantes a las 12 semanas debido a la muerte prematura del paciente nunca testado previamente para AAF.• 1, 2, y 4. <p>1, 3, y 4 y el desarrollo del tercer episodio tras más de una semana pero menos de un mes a pesar de tratamiento anticoagulante.</p> |
|---|

Elaboración: Los autores

TRATAMIENTO

El mal pronóstico de los pacientes con SAF catastrófico justifica un tratamiento agresivo ante la sospecha diagnóstica. No se han realizado ensayos aleatorizados y controlados para guiar el tratamiento, ya que la rareza de esta entidad ha imposibilitado el reclutamiento de pacientes a tal efecto. Así, el tratamiento actual se basa en la información proporcionada por los casos publicados en la literatura y recogidos en el CAPS Registry (49). Clásicamente, el tratamiento del SAF catastrófico se ha basado en tres pilares fundamentales. En primer lugar, las llamadas medidas generales de apoyo; en segundo lugar, el tratamiento de los desencadenantes identificados y, finalmente, el tratamiento específico (49).

Las medidas generales incluyen a menudo el ingreso en unidades de vigilancia intensiva (UVI). A veces, es necesaria la intubación. En esta situación es especialmente importante evitar los factores de riesgo de trombosis clásicos y tomar las medidas profilácticas necesarias. Cuando el tratamiento anticoagulante está contraindicado, se ha planteado el uso de dispositivos de compresión neumática externa. Deben posponerse los procedimientos quirúrgicos cuando su principal objetivo no sea extraer el tejido necrótico. Además, los pacientes con SAF catastrófico se benefician del control glucémico, la profilaxis de las úlceras de estrés con inhibidores de la bomba de protones y el control de la presión arterial (49).

El tratamiento de cualquier factor desencadenante es esencial. Cuando se sospecha una infección, debe iniciarse un tratamiento antibiótico elegido de forma adecuada, teniendo en cuenta el organismo aislado y el lugar de la infección. Al mismo tiempo, en algunos casos, la amputación y el desbridamiento de tejido necrótico pueden ayudar en el control de la respuesta inflamatoria sistémica (49-51).

A pesar de que no se han podido realizar estudios aleatorizados y controlados, los datos recogidos en el CAPS Registry han permitido establecer unas recomendaciones terapéuticas específicas y un algoritmo para guiar el

tratamiento de los pacientes con SAF catastrófico (52, 53).

La heparina es la base del tratamiento en pacientes con SAF catastrófico, ya que inhibe la coagulación y ayuda a la lisis de los coágulos existentes (24, 32, 49, 54-56). A menudo se elige heparina intravenosa no fraccionada cuando el paciente está en la UVI. La heparina no sólo inhibe la generación de coágulo, también promueve su fibrinólisis (57). Asimismo, la heparina parece inhibir la unión de los AAC a su ligando en la superficie celular (58).

Por otra parte, la heparina no fraccionada permite revertir su efecto en caso de necesidad y, además, dispone de un antídoto en caso de urgencia. Por lo tanto, la heparina es siempre la primera línea de tratamiento para el tratamiento del SAF catastrófico. Posteriormente, la heparina no fraccionada puede cambiarse por la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y, finalmente, a anticoagulación oral. Sin embargo, debe mantenerse el tratamiento con heparina el tiempo suficiente para favorecer la fibrinólisis de coágulos.

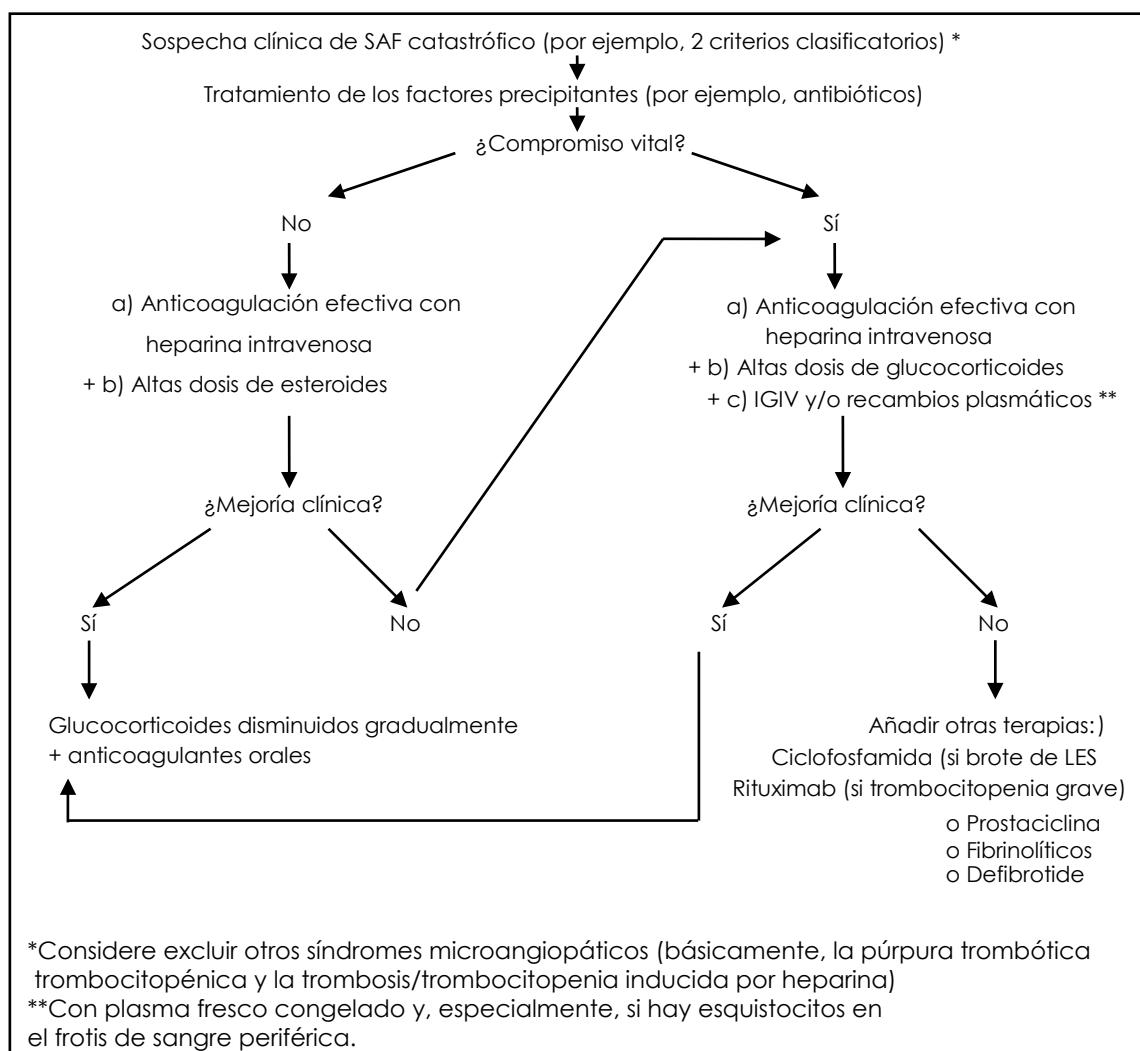
La observación de las manifestaciones clínicas y de sus mecanismos fisiopatológicos, junto a los datos incluidos en el CAPS Registry, ha permitido proponer la combinación de glucocorticoides junto al tratamiento anticoagulante como el estándar para el tratamiento de los pacientes con SAF catastrófico. Es conocida la capacidad de los glucocorticoides para inhibir la vía del NF- κ B implicada en la patogenia del SAF catastrófico y así contrarrestar los dos mecanismos patogénicos fundamentales de esta entidad: la trombosis y la liberación de citocinas.

Aunque no se ha podido demostrar el efecto beneficio del uso de glucocorticoides en los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémico (SIRS) infeccioso a menos que desarrollen insuficiencia suprarrenal (53, 59), el tratamiento de estos pacientes debe guiarse por el consenso de los expertos (24, 56). Recientemente, se ha podido demostrar el efecto beneficioso de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en el SAF primario. Estas han demostrado disminuir el riesgo trombótico

co de estos pacientes mediante la disminución de las concentraciones de AAF (60, 61). Asimismo, las IGIV y los recambios plasmáticos mostraron hace algunos años ser una herramienta útil para el tratamiento de pacientes con SAF catastrófico (62). Sin embargo, su

alto costo económico y, en ocasiones, baja disponibilidad, pueden limitar su uso (62). En este sentido, se ha diseñado un algoritmo para el tratamiento de SAF catastrófico con el fin de establecer prioridades en el tratamiento de estos pacientes (Figura 1) (63).

Figura No. 1
Algoritmo para el tratamiento del SAF catastrófico.



Elaboración: Los autores

Abreviaturas: IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; LES: lupus eritematoso sistémico.

En este algoritmo, los autores recomendaron iniciar el tratamiento con anticoagulación y glucocorticoïdes tan pronto como se sospeche la situación catastrófica. Sólo cuando se cree que el paciente se encuentra en una situación de riesgo vital, los autores proponen añadir tratamiento con IGIV y/o recambios plasmáticos para su tratamiento (63).

La ciclofosfamida es un agente alquilante que se une al ácido desoxirribonucleico y conduce a la muerte celular. Esto promueve la proliferación de linfocitos T, la supresión de la actividad Th1 y mejora la respuesta Th2, lo cual induce un cambio en la respuesta inmune hacia una respuesta citotóxica y disminuye la síntesis de anticuerpos (64). La ciclofosfamida ha demostrado conferir un mejor pronóstico en pacientes con LES activo que desarrollan un SAF catastrófico y debe considerarse en estos casos (65).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal químérico contra CD20, una proteína de superficie que se encuentra en la membrana citoplasmática de los linfocitos B y que está aprobado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B y la artritis reumatoide (66). Sin embargo, se ha utilizado para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes (67-69). Aunque los ensayos controlados no pudieron demostrar su eficacia en pacientes con LES, el rituximab parece ser un fármaco seguro para el tratamiento de los pacientes con SAF (70). De hecho, se ha propuesto y usado como un tratamiento de segunda línea en casos de SAF catastrófico refractario o en casos con un curso recurrente (71). El análisis de los casos del CAPS Registry tratados con rituximab mostró que el 80% de ellos se recuperó del episodio frente al 20% que no lo hicieron (24, 71). Sin embargo, el pequeño número de pacientes tratados con rituximab no permitió encontrar diferencias estadísticamente relevantes y establecer conclusiones definitivas. A la luz de estos buenos resultados, el rituximab también se considera una herramienta terapéutica a considerar en el tratamiento de primera línea de los pacientes con SAF catastrófico.

Recientemente se han descrito varios casos de SAF catastrófico refractario al tratamiento que han respondido a la utilización de eculizumab (72), un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la fracción 5 del complemento y cuyo uso ha sido aprobado para la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome hemolítico urémico atípico, entidades que, como el SAF catastrófico, cursan con microangiopatía trombótica.

PRONÓSTICO

A pesar del tratamiento agresivo, la mortalidad en los pacientes con SAF catastrófico sigue siendo elevada (53), ya que representa casi el 40% de los casos según el análisis del CAPS Registry (3, 35, 53). Afortunadamente, esta enfermedad suele presentar un curso monofásico y la mayoría de los pacientes que sobreviven a un SAF catastrófico permanecen libre de síntomas con el tratamiento anticoagulante, aunque algunos desarrollan nuevas manifestaciones relacionadas con el SAF (73). Sin embargo, se han descrito casos con un curso recurrente, aunque éstos son poco frecuentes. Estos casos se caracterizan por una alta frecuencia de anemia hemolítica microangiopática (62, 74).

BIBLIOGRAFÍA

1. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19(4):508-12.
2. Cervera R, Piette J-C, 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(4):1019-27.
3. European Forum on Antiphospholipid Antibodies. CAPS Registry [Internet]. 2014; disponible en: <https://ontocrf.costaisa.com/es/web/caps/home>
4. Cervera R. CAPS Registry. *Lupus* 2012;21(7):755-7.
5. Cervera R, Buccarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009;32(3-4):240-5.
6. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016 (en prensa).
7. Del Papa N, Guidali L, Sala A, et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti-beta 2-glycoprotein I anti-
- bodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta 2-glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthritis Rheum* 1997;40(3):551-61.
8. Simantov R, LaSala JM, Lo SK, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995;96(5):2211-9.
9. Reverter JC, Tàssies D, Font J, et al. Effects of human monoclonal anticardiolipin antibodies on platelet function and on tissue factor expression on monocytes. *Arthritis Rheum* 1998;41(8):1420-7.
10. Dobado-Berrios PM, López-Pedrera C, Velasco F, Aguirre MA, Torres A, Cuadrado MJ. Increased levels of tissue factor mRNA in mononuclear blood cells of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1999;82(6):1578-82.
11. Kornberg A, Blank M, Kaufman S, Shoenfeld Y. Induction of tissue factor-like activity in monocytes by anti-cardiolipin antibodies. *J Immunol* 1994;153(3):1328-32.
12. Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial

- cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1545–54.
13. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med* 1998;104(4):381–5.
 14. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the “caps registry.” *Autoimmun Rev* 2014;13(2):157–62.
 15. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(5):559–66.
 16. Levi M. The coagulant response in sepsis. *Clin Chest Med* 2008;29(4):627–42, viii.
 17. Allen KL, Fonseca F V, Betapudi V, Willard B, Zhang J, McCrae KR. A novel pathway for human endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-β2 glycoprotein I antibodies. *Blood* 2012;119(3):884–93.
 18. Chow JC, Young DW, Golenbock DT, Christ WJ, Gusovsky F. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *J Biol Chem* 1999;274(16):10689–92.
 19. Kurt-Jones EA, Popova L, Kwon L, et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000;1(5):398–401.
 20. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2014;371(4):303–12.
 21. Agmon-Levin N, Rosário C, Katz B-SP, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus* 2013;22(13):1327–35.
 22. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med* 2013;11:185.
 23. Zandman-Goddard G, Orbach H, Agmon-Levin N, et al. Hyperferritinemia is associated with serologic antiphospholipid syndrome in SLE patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;44(1):23–30.
 24. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):699–707.
 25. Trouseau A. Plegmasia alba dolens. In: *Clinique Médicale de l'Hotel Dieu de Paris Ballier*. Paris: 1865. p. 654 – 712.
 26. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(7):694–9.
 27. Font C, Vidal L, Espinosa G, et al. Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism. *Autoimmun Rev* 2011;10(4):222–7.
 28. Miesbach W. Malignancies and catastrophic anti-phospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36(2-3):91–7.
 29. Miesbach W, Asherson RA, Cervera R, et al. The role of malignancies in patients with catastrophic anti-phospholipid (Asherson's) syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26(12):2109–14.
 30. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9–16.
 31. Seshan S V, Franzke C, Redecha P, Monestier M, Mackman N, Girardi G. Role of tissue factor in a mouse model of thrombotic microangiopathy induced by anti-phospholipid antibodies. *2009;114(8):1675–83.*
 32. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome - 20 Years Later. *Curr Rheumatol Rev* 2013; 9:73–80.
 33. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77(3):195–207.
 34. Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. *J Rheumatol* 2008;35(10):1983–8.
 35. Espinosa G, Bucciarelli S, Asherson RA, Cervera R. Morbidity and mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: pathophysiology, causes of death, and prognostic factors. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(3):290–4.
 36. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61(3):195–8.
 37. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 1–8.
 38. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005;14(9):691–6.
 39. Gruel Y, Rupin A, Watier H, Vigier S, Bardos P, Leroy J. Anticardiolipin antibodies in heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Res* 1992;67(5):601–6.
 40. Levi M, Keller TT, van Gorp E, ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 2003;60(1):26–39.
 41. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006;367(9516):1075–9.
 42. Smeeth L, Ph D, Thomas SL, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351(25):2611–8.

43. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1312–7.
44. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *Thromb Haemost* 1980;43(1):28–33.
45. Jr FBT, Toh C, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific and Standardization Committee Communications Towards Definition , Clinical and Laboratory Criteria , and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation * On behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagul. 2001;(overt DIC):1327–30.
46. 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(6):943–6.
47. George JN, Charania RS. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(2):153–60.
48. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006;355(8):809–17.
49. Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the "CAPS Registry". *Lupus* 2010;19(4):412–8.
50. Sacks S, Finn J, Sanna G, et al. N2010 adult-onset Still's disease complicated by hemophagocytic syndrome and catastrophic antiphospholipid syndrome resulting in four limb amputation. *Isr Med Assoc J* 2013;15(4):192–4.
51. Amital H, Levy Y, Langevitz A, Rubinow A, Shoenfeld Y. Leg amputation possible therapeutic role in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)? In: Proceedings of the 10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Sicily, Italy, September 29-October 3, 2002. 2003. p. 495–578.
52. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Reverter JC. Catastrophic antiphospholipid syndrome: proposed guidelines for diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol* 2002;8(3):157–65.
53. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2268–576.
54. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost* 2012;38(4):333–8.
55. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011;20(2):165–73.
56. Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2006;6(2):98–103.
57. Weitz JL, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):265S–286S.
58. Franklin RD, Kutteh WH. Effects of unfractionated and low molecular weight heparin on antiphospholipid antibody binding in vitro. *Obstet Gynecol* 2003;101(3):455–62.
59. Manoach S. Corticosteroids for septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(19):2070; author reply 2070–1.
60. Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(3):409–13.
61. Tenti S, Guidelli GM, Bellisai F, Galeazzi M, Fioravanti A. Long-term treatment of antiphospholipid syndrome with intravenous immunoglobulin in addition to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(6):877–82.
62. Bucciarelli S, Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: treatment, prognosis, and the risk of relapse. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36(2-3):80–4.
63. Asherson R, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12(7):530–4.
64. Matar P, Rozados VR, Gervasoni SI, Scharovsky GO. Th2/Th1 switch induced by a single low dose of cyclophosphamide in a rat metastatic lymphoma model. *Cancer Immunol Immunother* 2002;50(11):588–96.
65. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol* 2007;34(2):346–52.
66. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):909–20.
67. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashita M a. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18(9):767–76.
68. Calich AL, Puéchal X, Pugnet G, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun* 2014;50:135–41.
69. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160(4):233–42.

70. Erkan D, Vega J, Ramon G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2012; 1-26.
71. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* 2013;12(11):1085-90.
72. Wig S, Chan M, Thachil J, Bruce I, Barnes T. A case of relapsing and refractory catastrophic anti-phospholipid syndrome successfully managed with eculizumab, a complement 5 inhibitor. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 382-384.
73. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003;62(6):530-3.
74. Espinosa G, Rodríguez-Pintó I, Gomez-Puerta JA, Pons-Estel G, Cervera R. Relapsing Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Potential Role of Microangiopathic Hemolytic Anemia in Disease Relapses. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42(4):417-23.