

## REFERENCIAS

Rello M. Personas con problemas mentales sufren discriminación [Internet]. Milenio.com. 2019 [citado 18 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.milenio.com/estados/personas-con-problemas-mentales-sufren-discriminacion>

Notimex. Por discriminación, enfermos mentales evitan atenderse [Internet]. Excélsior. 2019 [citado 18 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.excelsior.com.mx/nacional/por-discriminacion-enfermos-mentales-evitan-atenderse/1269711>

Rello M. Personas con problemas mentales sufren discriminación [Internet]. Milenio.com. 2019 [citado 18 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.milenio.com/estados/personas-con-problemas-mentales-sufren-discriminacion>

8. OMS. La Salud Mental en México [Internet]. Salud Gob. 2019 [cited 19 February 2019]. Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/SaludMental-Mexico.pdf>

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS

Por: Andrea González Ceballos  
Revisado y editado por Dr Salvador Campos

## INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica en la cual se generan anticuerpos contra los fosfolípidos. Este síndrome genera trombosis venosa, arterial y de pequeños vasos, así como abortos espontáneos, nacimientos pretérmino e insuficiencia placentaria. El SAF se asocia comúnmente con otras enfermedades autoinmunes sistémicas como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) aunque más frecuentemente se presenta como una enfermedad primaria. Se calcula que la incidencia de SAF es de 5 casos nuevos al año por cada 100,000 habitantes, y la prevalencia es de 40-50 por cada 100,000 habitantes.<sup>1</sup> Los anticuerpos antifosfolípidos promueven la activación de células endoteliales, monocitos y plaquetas, así como la producción excesiva de factor tisular y tromboxano A<sub>2</sub>, todo lo cual culmina en un estado protrombótico. También se ha identificado un rol central del sistema del complemento en la patogénesis.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En ocasiones, los pacientes con SAF pueden ser asintomáticos, y la enfermedad es un hallazgo incidental durante la búsqueda de enfermedades autoinmunes sistémicas, tiempos de tromboplastina parcial elevados, abortos espontá-

neos recurrentes, o incluso por un resultado falso positivo de un examen de sífilis. Sin embargo, es más común que el SAF curse con múltiples presentaciones clínicas: trombosis venosa, arterial o microvascular en múltiples órganos, pérdida y complicaciones de embarazos, y otras manifestaciones no trombóticas que incluyen enfermedad valvular cardíaca, livedo reticularis, nefropatías, hipertensión pulmonar, anemia hemolítica e incluso disfunción cognitiva. Los eventos por afectación trombótica arterial más frecuentes son infarto y evento sistémico transitorio y el sitio más frecuente de afectación es el SNC. La manifestación venosa más común es tromboembolismo venoso profundo de miembros pélvicos, embolismo pulmonar, o ambos.<sup>2</sup>



Figura 1: Livedo reticularis en una mujer con SAF.<sup>2</sup>

## OBSTÉTRICO

Las manifestaciones obstétricas del síndrome antifosfolípidos se caracterizan por una pérdida del embarazo después de la décima semana de gestación (las pérdidas antes de la décima semana suelen ser por alteraciones cromosómicas), abortos espontáneos tempranos recurrentes (por la semana 34), restricciones del crecimiento intrauterino, preeclampsia grave e insuficiencia placentaria. También se debe sospechar de SAF cuando hay más de tres abortos espontáneos consecutivos sin aparente explicación antes de la semana 10 de gestación.<sup>3</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

En el SAF, los anticuerpos antifosfolípidos están dirigidos principalmente a la  $\beta$ 2-glicoproteína I ( $\beta$ 2GPI), una proteína plasmática que tiene una fuerte unión a las superficies de fosfolípidos. El complejo  $\beta$ 2GPI-anticuerpos antifosfolípidos en la superficie celular promueve la expresión de moléculas de adhesión protrombóticas, tal como la E-selectina y el factor tisular. El factor tisular es el punto clave de inicio de la vía extrínseca de la coagulación, y está implicado en todas las vías de patogénesis del SAF. Por otra parte, este complejo suprime la actividad de la vía inhibitoria del factor tisular, re-

duce la actividad de la proteína C activa y activa el sistema del complemento.<sup>3</sup>

En la fisiopatología del SAF, se han identificado varios componentes celulares que juega un rol central: células endoteliales, monocitos, neutrófilos y plaquetas. La activación de estas células promueve el estado protrombótico en el paciente. Por ejemplo, los neutrófilos activados expresan factor tisular, liberan trampas extracelulares (mallas de ADN que encierran partículas microbianas por un proceso llamado NETosis), e interleucina 8. Se ha observado que los anticuerpo anti-β2GPI inducen a los monocitos y a las células endoteliales a liberar TNFα y expresar cantidades importantes de moléculas pro-adhesivas y procoagulantes como el factor tisular. Por otra parte, los anticuerpos de SAF pueden interferir con la función mitocondrial de los neutrófilos y los monocitos, lo que resulta en la generación de varias especies reactivas de oxígeno intracelulares y la subsecuente expresión de factor tisular. (Bill Giannakopoulos) La β2GPI puede interactuar con el factor de von Willebrand, y el complejo β2GPI-anticuerpos antifosfolípidos hace uso de estas interacciones para promover la activación plaquetaria, liberar tromboxano A2, y aumentar la adherencia plaquetaria. Por último, el complejo β2GPI-anticuerpos antifosfolípidos tiene la capacidad de activar el sistema del complemento, que resulta en la generación de C5a, el reclutamiento y activación de leucocitos, y la expresión de factor tisular.<sup>3</sup>

**Modelo del doble Hit de la trombosis**

La teoría del doble Hit de la trombosis propone que el primer hit consiste en un daño al endotelio y el segundo hit potencializa la formación de trombos. El primer hit no siempre está tan bien identificado, pero se propone que puedan ser estados de estrés oxidativo que dañan al endotelio. Los pacientes con SAF tienen menores cantidades de β2GPI en forma de tiol, el cual cumple una función de buffer ante el daño oxidativo, lo cual propicia una mayor susceptibilidad a daño endotelial en condiciones de disrupción del balance redox. Esto explica que, en pacientes con SAF catastrófico, se identifiquen las infecciones y el estado postquirúrgico como desencadenantes de eventos trombóticos. Otros mecanismos de daño endotelial incluyen cualquier factor de estrés oxidativo, como el cigarro. En SAF, el segundo Hit de la trombo-

sis es el mecanismo autoinmune de formación de anticuerpos antifosfolípidos.<sup>3</sup>

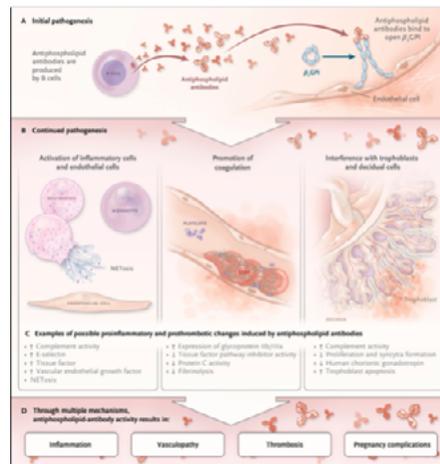


Figura 2: Mecanismos fisiopatológicos del SAF.<sup>3</sup>

**DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico inicial del SAF debe ser por sospecha clínica ante un paciente, por ejemplo, con trombosis desde una edad joven, con un sitio inusual o recurrente de trombosis, con complicaciones obstétricas como pérdidas de embarazos en etapas avanzadas de gestación, eclampsia severa, o síndrome de HELLP. Además de otras manifestaciones clínicas como livedo reticularis, síntomas de enfermedad autoinmune sistémica, etc. Los criterios para diagnosticar SAF se revisaron en el 2006 y eran los siguientes: por medio de la prueba ELISA, los resultados positivos y persistentes (<12 semanas) de altos índices de anticuerpos (isotipo IgM o IgG) anti-β2GPI, anti-cardiolipina o la presencia de anticoagulante lúpico. La prueba de anticoagulante lúpico detecta anticuerpos que pueden prolongar los tiempos de coagulación, y también se dirigen hacia β2GPI y la protrombina, ambas proteínas plasmáticas que se unen a los fosfolípidos. Sin embargo, ahora se considera que los anticuerpos antifosfolípidos no necesariamente son determinantes del SAF, y pueden ser indicadores de otro padecimientos, por ejemplo, estos anticuerpos están presentes de manera transitoria durante infecciones. Actualmente se recomienda un diagnóstico integral, y que haya presencia de características clínicas además de los resultados de laboratorio.<sup>4</sup>

**TRATAMIENTO**

El primer paso para el manejo correcto de los pacientes con SAF es la estratificación correcta de los riesgos, el perfil de anticuerpos antifosfolípidos y otras enfermedades sistémicas autoinmunes. También es importante considerar otros factores de riesgo cardiovasculares como enfermedad cardiovascular, tabaquismo, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, entre otros. Los perfiles con riesgo moderado a elevado tienen que evitar el tratamiento con estrógenos, y recibir una profilaxis agresiva antitrombótica postquirúrgica. La meta del manejo del SAF es la profilaxis efectiva, que se puede dividir en 2 rubros: profilaxis primaria para aquellos pacientes diagnosticados pero que nunca han tenido un episodio trombótico, y profilaxis secundaria para aquellos pacientes que ya hayan padecido crisis trombóticas.<sup>4</sup>

Para la profilaxis primaria es importante considerar que los pacientes con SAF que no han tenido ningún episodio trombótico previo, y además no tienen ningún riesgo cardiovascular, tienen una probabilidad muy baja (menor a 1% por año) de desarrollar un evento trombótico. Se puede utilizar aspirina a dosis bajas como tratamiento, aunque aún es muy controversial su eficacia.<sup>4</sup>

La profilaxis secundaria en pacientes con episodios de trombosis venosa inicia con un tratamiento con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. Posteriormente se da un tratamiento a largo plazo con antagonistas de la vitamina K, tal como la warfarina. La meta es llevar el INR a 2-3.<sup>4</sup>

La profilaxis secundaria en pacientes con eventos de trombosis arterial consiste en tratamiento con antagonistas de la vitamina K como la warfarina, buscando un INR de 2-3. El tratamiento concomitante con aspirina a dosis leves es controversial.<sup>4</sup>

El tratamiento para prevenir complicaciones en el embarazo en pacientes con síntomas obstétricos de SAF, son dosis bajas de aspirina y dosis profilácticas de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. Por otro aparte, en pacientes embarazadas diagnosticadas con SAF se administran dosis bajas de aspirina con dosis terapéuticas de heparina, sin importar su historia clínica del embarazo.

Otros tratamientos no antitrombóticos incluyen glucocorticoides, estatinas, hidroxicloroquina, inmunoglobulinas, y muchos otros nuevos o en proceso de experimentación y aprobación.<sup>4</sup>

## CONCLUSIÓN

A pesar de que el síndrome antifosfolípidos no es un padecimiento tan común, es muy importante saber identificarlo en la práctica médica ya que puede representar un gran riesgo a la vida y a la función del paciente. El SAF toma gran importancia en las pacientes obstétricas, ya que genera graves complicaciones en el embarazo que ponen en riesgo la vida del feto y de la madre, por lo cual es importante conocer bien los abordamientos de prevención y manejo durante el embarazo. Dado que el éxito de las terapias para el SAF son profilácticas y preventivas, es importante hacer una correcta identificación y clasificación de riesgo de los pacientes, para que se puedan manejar correctamente y prevenir complicaciones graves.

---

## REFERENCIAS

1. Uthman, I., Noureldine, M., Ruiz, G., Khamashta, M. Management of Antiphospholipid Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2019 [Consultado el 19 de Febrero del 2019];78: 155-161. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/78/2/155>
2. Ruiz Irastorza, G., Crowther, M., Branch, G., Khamashta, M. Antiphospholipid Syndrome. *Lancet* [Internet]. 2010 [Consultado el 19 de Febrero del 2019];376: 1498–1509. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60709-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60709-X/fulltext)
3. Giannakopoulos, B., Krills, S. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [Consultado el 19 de Febrero del 2019];368:1033-1044. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1112830>
4. García, D., Erkan, D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [Consultado el 19 de Febrero del 2019];378:2010-2021. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1705454>