

Accidente cerebrovascular y síndrome antifosfolípido

Stroke and antiphospholipid syndrome

Cortés Guerrieri V

*Jefa de Departamento de Hematología Clínica del Instituto de Investigaciones
Médicas Alfredo Lanari - Universidad de Buenos Aires.
Médica de planta del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires*

hematologiaclinica@lanari.fmed.uba.ar



**SIMPOSIO II ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLÍPIDOS:
DE LA MESADA A LAS
DECISIONES CLÍNICAS.
PARTE 2:
A LAS DECISIONES
CLÍNICAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 73-78
Septiembre 2018

Palabras claves: antifosfolípido,
accidente cerebrovascular,
antitrombótico.

Keywords: antphospholipid,
stroke,
antithrombotic.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de trombosis arterial, venosa y/o alteraciones obstétricas en individuos con anticuerpos antifosfolípidos (aFL) persistentemente positivos. Es la causa más frecuente de trombofilia adquirida. Su presentación clínica es heterogénea. Los criterios de laboratorio actuales incluyen la determinación del anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y antibeta2glicoproteína I (a β 2GPI) en títulos intermedios a altos en dos determinaciones separadas por 12 semanas.

El SAF puede estar asociado a otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico

(SAF secundario), o bien presentarse en ausencia de otras patologías (SAF primario).

Su prevalencia se estima en 40 a 50 casos/100.000 personas. La incidencia es de 5 casos nuevos por cada 100.000 personas por año⁽¹⁾. La mediana de edad al diagnóstico es de 31 años (15-50 años). La tasa de supervivencia a 5 años es de 90 a 94%⁽²⁾.

El accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) es una de las principales causa de morbi-mortalidad a nivel mundial. Las causas más frecuentes son la aterosclerosis, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y el cigarrillo.

El objetivo de esta revisión es analizar los datos disponibles sobre una etiología menos frecuente de ACVi, el SAF.

SAF y compromiso neurológico

El compromiso neurológico en SAF es frecuente y aumenta la morbi-mortalidad de los pacientes que lo presentan.

Se ha descrito un amplio espectro de manifestaciones neurológicas desde que Hughes describió a la

enfermedad cerebrovascular y la mielitis en asociación con aFL.

Recientemente se ha dividido a las manifestaciones neurológicas como trombóticas y no trombóticas (**Tabla 1**).

Tabla 1. Manifestaciones neurológicas del SAF

Trombóticas	No trombóticas
<ul style="list-style-type: none"> • Accidente cerebrovascular isquémico • Accidente isquémico transitorio (AIT) • Trombosis venosa cerebral Otras: <ul style="list-style-type: none"> Ø Moyamoya Ø Encefalitis isquémica aguda Ø Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible Ø Síndrome de Sneddon 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción cognitiva • Migraña • Convulsiones • Síndrome tipo esclerosis múltiple • Mielitis transversa • Desórdenes del movimiento • Síntomas psiquiátricos

Fisiopatología

Los mecanismos involucrados en el desarrollo del compromiso neurológico en el SAF no están totalmente dilucidados. Los datos sugieren que induce un estado protrombótico a través de:

1. interferencia con los mecanismos anticoagulantes naturales (disrupción de la anexina 5, inhibición de la vía de la proteína C, inhibición de la anti-trombina),
2. unión y activación de plaquetas,
3. inducción de la expresión de moléculas de adhesión y de factor tisular en células endoteliales y
4. activación de la cascada de complemento.

Estudios *in vitro* sugieren una patogénesis inmune en la cual los aFL se unen directamente a las células de la glía y neuronas⁽³⁻⁴⁾. Los aβ2GPI también se unen a células endoteliales alterando la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica causando inflamación y degeneración neuronal⁽⁵⁻⁶⁾.

Enfermedad cerebrovascular

El ACV isquémico es la complicación trombótica arterial más frecuente y severa del SAF⁽⁷⁻⁸⁾. La prevalencia acumulativa es de 19,8% y del AIT de 11,1%. Es más frecuente en mujeres. Los pacientes con ACV y aFL positivos son habitualmente más jóvenes que los aFL negativos. Los datos sugieren que más del 20% de los ACV en menores de 45 años de edad están asociados a SAF⁽⁹⁾.

El mecanismo puede ser trombótico o cardioembólico. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y tamaño del vaso involucrado. El compromiso del territorio de la arteria cerebral media es el más frecuente. Puede involucrar a arterias pequeñas evolucionando a isquemia lacunar y subcortical. La embolia cerebral en el SAF puede estar asociada a anomalías de las válvulas izquierdas y menos frecuentemente a trombos intracardíacos. La incidencia de compromiso cardíaco evaluado por ecocardiograma transesofágico (ETE) es de 75.9 a 82%. Esto incluye engrosamiento de las válvulas por depósito de inmunocomplejos, vegetaciones (endocarditis de Libman-Sacks) y disfunción valvular. La válvula más afectada es la mitral. La historia de trombosis arterial y la presencia de títulos elevados de ACL se asocian a enfermedad valvular y son predictores de mala evolución (aun bajo tratamiento antitrombótico adecuado).

Los pacientes con SAF que sufren un ictus deben ser evaluados para otras posibles etiologías que pueden no estar directamente relacionadas con aFL. El estudio de cada paciente depende del criterio clínico. Se recomienda el ETE por la alta frecuencia de anomalías cardíacas en pacientes con SAF y además para descartar otra etiología. Se ha descrito una mayor frecuencia de foramen oval permeable y aneurisma del septum auricular en pacientes con ACV y SAF⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Síndrome de Sneddon

Es una vasculopatía no inflamatoria trombótica que asocia ACV y/o AIT a *livedo reticularis*. El 40-50% presenta aFL. Las manifestaciones neurológicas son: cefalea, hemorragia del sistema nervioso central (SNC), convulsiones, deterioro cognitivo, alteraciones psiquiátricas. La biopsia de piel presenta trombosis de las arteriolas subcutáneas, dilatación capilar compensatoria y ectasia sanguínea.

Evaluación del riesgo

El ACV es la mayor complicación neurológica del SAF. La trombosis es un evento multifactorial en el que confluyen distintos factores predisponentes y/o precipitantes.

Identificar qué pacientes con SAF están en mayor riesgo de ACV es un desafío.

Hasta el día de hoy no se ha encontrado una herramienta para identificar a aquellos pacientes con aFL positivos que están en mayor riesgo de presentar un evento cerebrovascular.

La escala de puntaje GAPSS (*Global antiphospholipid syndrome score*) tiene en cuenta la combinación de factores de riesgo convencionales más el perfil de aFL (**Tabla 2**).

Un puntaje mayor de 10 aumenta el riesgo de sufrir un evento clínico. Esta escala ha sido validada por distintos estudios⁽¹²⁾.

Tabla 2. GAPSS
(*Global antiphospholipid syndrome score*)

Cardiovascular	Hiperlipidemia	3
	Hipertensión arterial	1
aFL	ACL IgG/M	5
	A β 2GPI IgG/M	4
	aPS/PT*	3
	AL	4

*anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina

Siempre se debe tener en cuenta otros factores de riesgo vascular. Por ejemplo en pacientes con AL positivo el riesgo de ACVi se duplica en fumadores y se multiplica por seis en fumadoras que reciben anticonceptivos orales.

Anticuerpos antifosfolípidos

La detección de anticuerpos aFL es parte del diagnóstico de SAF.

Existen algunas consideraciones importantes al mo-

mento de valorar su presencia en un paciente con ACVi:

- la presencia de títulos bajos de aFL en sujetos sanos (2-7%) que puede aumentar en asociación con la edad y otras morbilidades⁽¹³⁾,
- variabilidad de los ensayos intra e interlaboratorio (baja reproducibilidad) y,
- publicaciones con determinaciones únicas sin confirmar la presencia del aFL.

En consecuencia, la información de las distintas publicaciones no es robusta y muchas veces es contradictoria.

Los aFL clásicos incluyen las aCL, a β 2GPI y AL. Algunos expertos sugieren que la presencia simultánea de los tres tipos de anticuerpos, la llamada "positividad de triple anticuerpo", se asocia con un riesgo trombótico significativamente mayor que la combinación de dos anticuerpos ("doble positividad de anticuerpos") o la presencia de un solo tipo de anticuerpo ("positividad de un solo anticuerpo")⁽¹⁵⁾. Otros describen la presencia del AL en el plasma como el factor de riesgo más fuerte para la trombosis tanto venosa como arterial.

Estos anticuerpos clásicos se encontraron en un 6-25% de pacientes con ACVi. En el estudio APASS (*Antiphospholipid antibodies and stroke study*) se demostró que la presencia de aFL es un factor de riesgo independiente para ACV. Los pacientes positivos para aFL tienen mayor riesgo de ACV y de recurrencia (1.5 veces mayor en 20 años de seguimiento) que los aFL negativos⁽¹²⁻¹⁴⁾.

La detección única de aFL se asocia con ACV pero no es predictiva de eventos recurrentes o muerte. La persistencia de aFL en pacientes jóvenes con ACV se asocia a recurrencia. (AL y aCL). La persistencia de a β 2GPI disminuye el tiempo hasta un nuevo evento o muerte. Este lapso también se reduce si, además, se asocia a persistencia de otro anticuerpo⁽¹³⁾.

Muchos estudios han asociado a otros aFL no clásicos o menores con ACVi en pacientes jóvenes sin otros factores de riesgo cardiovascular (anticuerpos antifosfatidilinositol 28.6%, antifosfatidilserina 18.2%). Valores aumentados de anexina V IgM y aCL IgG aumentan el riesgo de ACVi independientemente de otros factores de riesgo. Los anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina correlacionan con alto riesgo de trombosis y sus niveles son más elevados en paciente con "triple positividad".

Además, los pacientes portadores de diferentes tipos de aFL tienen aumento de la íntima de la carótida, mayor prevalencia de placa aterosclerótica y estrechez de la luz de la carótida de 50% o más.

En consecuencia, puede hipotetizarse sobre la relación entre la placa inestable y bajos títulos de aFL. La exposición de proteínas citosólicas internas debido a la placa inestable podría explicar el bajo título de aFL IgG formados contra componentes desconocidos de la membrana celular. Fue demostrado *in vitro* que dichos anticuerpos aceleran la aterosclerosis⁽¹⁴⁾.

Se necesitan más estudios para entender la importancia fisiopatológica y significancia clínica y diagnóstica de los distintos niveles de aFL en pacientes con aterosclerosis y ACVi.

Tratamiento

El tratamiento del ACV i y AIT en agudo no difiere de la población general. El uso de trombolíticos se realiza según las recomendaciones generales. Debe realizarse un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular modificables.

En portadores de aFL que presenten otros factores protrombóticos o que no cumplen los criterios para SAF se sugiere el uso de aspirina 100 mg por día.

La anticoagulación con dicumarínicos con RIN 2-3 es lo más ampliamente recomendado en la prevención secundaria. Algunos grupos recomiendan tratamiento con dicumarínicos con RIN de mayor intensidad y otros RIN de intensidad moderada más antiplaquetarios⁽¹⁶⁾.

En relación a la intensidad del tratamiento anticoagulante (RIN 3-4 versus RIN 2-3) no hubo diferencia en la recurrencia de eventos trombóticos arteriales y/o venosos⁽¹⁷⁾. La combinación de anticoagulación y aspirina podría ser más efectiva que la aspirina sola en la prevención de ACVi recurrentes⁽¹⁸⁾.

Los pacientes con eventos recurrentes o trombosis arteriales están sub-representados en los estudios que recomiendan RIN 2-3.

Otro punto de conflicto es la confiabilidad de los controles de anticoagulación debido a la sensibilidad variable de las diferentes tromboplastinas al AL. La tromboplastina debe ser calibrada debidamente y revisada para asegurar que sea insensible a los efectos de los aFL antes de ser utilizada para control del tratamiento en pacientes con SAF⁽¹⁹⁾. Este procedimiento se realiza de rutina en centros especializados, pero puede no estar disponible en otros lugares. Por lo

tanto el RIN podría no reflejar en forma precisa la intensidad de la anticoagulación y, como consecuencia de ello, podría estar asociado a complicaciones tanto hemorrágicas como trombóticas. Esta dificultad técnica también puede estar asociada a RIN inestable.

Eventos recurrentes

La recurrencia de los eventos se presenta habitualmente con RIN subterapéutico.

En aquellos pacientes que tienen un nuevo evento isquémico bajo RIN terapéutico se sugiere RIN de mayor intensidad (3-4) y agregado de aspirina. La heparina de bajo peso molecular es una alternativa.

Anticoagulantes de acción directa (ACOD)

Estas drogas no han sido probadas para su uso en este contexto clínico.

El RIPAS (*Rivaroxaban for Stroke patients with Antiphospholipid Syndrome*) es un ensayo abierto de no inferioridad, fase II/III que evaluará la eficacia de rivaroxaban versus warfarina en pacientes adultos con SAF con o sin lupus eritematoso sistémico, que tienen un ACVi u otras manifestaciones isquémicas del SNC⁽¹⁹⁾.

Series de casos publicados de pacientes con SAF tratados con ACOD sugieren que los eventos recurrentes ocurren en aquellos en los cuales se utilizan como prevención de eventos arteriales o de la microvasculatura.

Estos pacientes no deben ser tratados con ACOD⁽²⁰⁾.

Otros tratamientos

Hidroxicloroquina

Puede ser usada como terapia adyuvante. No ha sido probada la eficacia y seguridad de esta droga en la prevención primaria o secundaria de la trombosis en pacientes con SAF.

Estatinas

Las estatinas tienen efecto antiinflamatorio y potencialmente pueden reducir la unión de aβ2GPI al endotelio. El uso de fluvastatina 30 mg/día en pacientes con aFL positivos por 3 meses redujo significativamente (50%) biomarcadores proinflamatorios y protrombóticos.

No se recomienda el uso de estatinas de rutina en ausencia de dislipidemia. Sin embargo, el subgrupo de pacientes con trombosis recurrente bajo tratamiento anticoagulante adecuado podría beneficiarse de ellas.

Recomendaciones

La ausencia de datos robustos con respecto al tratamiento óptimo en pacientes con ACVi y SAF se refleja en las diferentes pautas nacionales e internacionales. Tanto la Sociedad Británica de Hematología como el Colegio Americano de Tórax sugieren anticoagulación con warfarina con un RIN diana de 2,5 (rango 2-3)⁽²¹⁻²²⁾.

En el XIII Congreso Internacional sobre aPL se recomendó que pacientes con SAF definido y trombosis arterial deben tratarse con warfarina con un RIN diana igual o mayor a 3, o anticoagulante con RIN diana 2.5 combinado con un antiplaquetario (recomendación sin consenso absoluto).

Las guías publicadas sobre el tratamiento del ACV por las asociaciones americanas en 2018 (*American Heart Association y American Stroke Association*) recomiendan:

- no realizar detección de rutina para aFL en pacientes con ACVi o AIT que no presentan otras manifestaciones de SAF y en quienes existe una explicación alternativa para el evento isquémico como aterosclerosis, estenosis carotídea, o fibrilación auricular (clase III, nivel de evidencia C),
- para pacientes con ACVi o AIT que tienen un aFL pero que no cumplen los criterios para SAF, se recomienda el tratamiento antiplaquetario (clase I, nivel de evidencia B),
- para los pacientes con ACVi o AIT que cumplan los criterios para el SAF se puede considerar el tratamiento anticoagulante según la percepción del riesgo de episodios trombóticos recurrentes y hemorragia (clase IIb; nivel de evidencia C),
- para pacientes con ACVi o AIT que cumplan los criterios para el SAF pero en los que no se haya iniciado la anticoagulación, está indicado el tratamiento antiplaquetario (clase I, nivel de evidencia A)⁽²³⁾.

Conclusiones

El compromiso neurológico del SAF es el más temido por su alto impacto sobre la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. Es clara la contribución del SAF como causa de ACVi en pacientes jóvenes (menores de 50 años). La presencia de aFL en pacientes de mayor edad con otros factores de riesgo

cardiovascular no indica que éstos sean la causa del evento. Hay que realizar el máximo esfuerzo diagnóstico para descartar otros factores o causas que expliquen o contribuyan al desarrollo del mismo.

La evidencia para guiar la terapia en estos pacientes es incompleta, por lo cual hasta el momento no hay consenso sobre el tratamiento antitrombótico más adecuado.

Para la elección del tratamiento en el paciente individual se deberían valorar: el mecanismo fisiopatogénico involucrado (trombótico versus embólico), la presentación clínica, los factores de riesgo cardiovascular modificables y el riesgo hemorrágico. En el caso de elegir la antiagregación como tratamiento se podría realizar seguimiento con neuroimágenes para detectar la aparición precoz de nuevas lesiones. En esa situación, ampliar la terapia antitrombótica con dicumarínicos sería una opción razonable.

El diseño de protocolos con pacientes de características homogéneas tanto en su presentación clínica como en el perfil de los aFL ayudará a la adecuada evaluación y estratificación de los mismos y de su mejor tratamiento.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity*. 2014; 48-49:20-5.
2. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(9):1428-32.
3. Shoenfeld Y, Nahum A, Korczyn AD, Dano M, Rabinowitz R, Beilin O et al. Neuronal-binding antibodies from patients with antiphospholipid syndrome induce cognitive deficits following intrathecal passive transfer. *Lupus*. 2003; 12(6): 436-442.
4. Baizabal-Carvallo JF, Bonnet C, Jankovic J. Movement disorders in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Neural Transm*. 2013; 120(11): 1579-1589.
5. Gris JC, Nobile B, Bouvier S. Neuropsychiatric presentations of antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. 2015; 135 (Suppl 1): S56-S59.
6. Gris JC, Brenner B. Neuropsychiatric presentations of antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. 2013; 39: 935-942.
7. Sanna G, D' Cruz D, Cuadrado MJ. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006; 32(3): 465-490.

8. Arnsón Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 40(2): 97-108.
9. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2018 Aug;27(9):1404-1414.
10. Radina M, Schreiber K, Cecchia I. The risk of ischaemic stroke in primary antiphospholipid syndrome patients: a prospective study. *European Journal of Neurology.* 2018, 25: 320-325.
11. Tanaka Y, Ueno Y, Miyamoto N. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm can cause ischemic stroke in patients with antiphospholipid syndrome. *J Neurol.* 2013;260:189-196.
12. Sciascia S, Sanna G, Murru V. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology.* 2013;52:1397-1403.
13. Amory C, Levine S, Brey R, for the APASS-WARSS Collaborators. Antiphospholipid Antibodies and Recurrent Thrombotic Events: Persistence and Portfolio. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40:293-300.
14. Carmel-Neiderman N, Tanne D, Goren I. Classical and additional antiphospholipid antibodies in blood samples of ischemic stroke patients and healthy controls. *Immunol Res.* 2017 Apr;65(2):470-476.
15. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011 Oct 27;118(17):4714-8.
16. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I. 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; 20:206-218.
17. Crowther M, Ginsberg JS, Julian J. 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.
18. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T. 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;7:15-18.
19. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol.* 2001; 115: 672-8.
20. Cohen H, Efthymiou M, Isenberg D. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2018 Jun;16(6):1028-1039.
21. Keeling D, Mackie I, Moore GW. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012; 157: 47-58.
22. Kearon C, Akl EA, Ornelas J. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016; 149: 315-52.
23. Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018 Mar;49(3):e46-e110.