



# Síndrome antifosfolípido no trombótico: manifestaciones inflamatorias hematológicas y neurológicas

José Carlos Álvarez<sup>1</sup>, Mario Ardila<sup>2</sup>, Tomás Urrego-Callejas<sup>3</sup>, Daniel Jaramillo-Arroyave<sup>4</sup>

## RESUMEN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una entidad caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y características clínicas como la pérdida fetal recurrente y la trombosis venosa o arterial. El diagnóstico del SAF se realiza extrapolando criterios de clasificación que incluyen criterios clínicos y de laboratorio, con manifestaciones trombóticas en su gran mayoría. Sin embargo, hay una gran variedad de manifestaciones no trombóticas de la enfermedad no incluidas en los criterios de clasificación. Dichas manifestaciones “extra-criterio” son aquellas que, debido a su frecuencia y a la relevancia que tienen para la toma de decisiones, son hallazgos de valor. Entre ellas, destacan características inflamatorias en dominios como el hematológico, de las cuales la principal es la trombocitopenia. De las diferentes manifestaciones neurológicas, debido a su frecuencia o gravedad, resaltan la migraña, la epilepsia, la demencia y otras graves como la corea y la mielitis. En la presente revisión se reseña la información disponible sobre las manifestaciones de dos dominios frecuentes y relevantes “extra-criterio” del síndrome antifosfolípido: las hematológicas y las neurológicas.

## PALABRAS CLAVE

*Cefalea; Corea; Demencia; Epilepsia; Mielitis; Trombocitopenia; Síndrome Antifosfolípido*

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Residente de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Médico general, Universidad de Antioquia. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética; Grupo de Estudio de las Vasculitis Sistémicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Médico Internista y Reumatólogo. MSc epidemiología. Reumatólogo y epidemiólogo Grupo de Investigación IPS Universitaria UdeA, Área de Investigación e Innovación, Institución Prestadora de Servicios de Salud IPS Universitaria, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Tomás Urrego-Callejas, t.urregoc@gmail.com. Calle 62 N° 52 – 59, SIU Torre 1 - 410 y 510 Medellín, Colombia.

Recibido: julio 5 de 2020

Aceptado: noviembre 17 de 2020

Cómo citar: Álvarez JC, Ardila M, Urrego-Callejas T, Jaramillo-Arroyave D. Síndrome antifosfolípido no trombótico: manifestaciones inflamatorias hematológicas y neurológicas. Iatreia. 2021 Oct-Dic;34(4):347-55. DOI 10.17533/udea.iatreia.108.

## SUMMARY

### Non thrombotic antiphospholipid syndrome: neurologic and hematologic inflammatory manifestations

Antiphospholipid syndrome (APS) is an entity defined for the presence of antiphospholipid antibodies and events such as recurrent fetal loss and arterial or venous thrombosis. APS diagnosis is made through classification criteria, including laboratory criteria and clinical manifestations (most of them being thrombotic manifestations). Nonetheless, there is a wide variety of non-thrombotic manifestations of APS, which are not included in classification criteria. These "non-criteria" manifestations are important for decision making, based on their frequency or clinical relevance. Among them, some domains stand out: the hematologic domain, being thrombocytopenia the main manifestation; and the neurological domain with different manifestations such as migraine, epilepsy, dementia and severe manifestations, such as chorea and myelitis. Therefore, in the present article, information concerning two of the most common "non-criteria" domains (neurological and hematological) of APS is reviewed.

## KEY WORDS

*Antiphospholipid Syndrome; Chorea; Dementia; Epilepsy; Headache; Myelitis; Thrombocytopenia*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos dirigidos contra algunos subtipos de fosfolípidos de membrana y que se expresa, clínicamente, de forma variable con diferentes fenotipos que incluyen manifestaciones trombóticas (arteriales y venosas), obstétricas o inflamatorias (particularmente neurológicas y hematológicas) (1). El SAF puede relacionarse con otras enfermedades autoinmunes, la más frecuentemente asociada es el lupus eritematoso sistémico (LES), denominándose entonces SAF "secundario". En caso de no estar presente otra enfermedad asociada, se llama SAF "primario" (2).

Para el diagnóstico del SAF se realiza una extrapolación de la clínica de los criterios de clasificación planteados inicialmente en el 1999 en Sapporo y actualizados en el 2006 en Sídney, Australia (3,4).

Dichos criterios de clasificación incluyen un componente de laboratorio (anticuerpos antifosfolípidos (aPL)): anticoagulante lúpico, anticardiolipinas o anticuerpos anti- $\beta_2$ GP1 ( $\beta_2$  Glicoproteína 1) y variables clínicas. Estas últimas, dadas principalmente por la morbilidad obstétrica (abortos recurrentes, muertes fetales, parto pretérmino) o manifestaciones trombóticas de lechos arterial o venoso (3,4).

En la actualidad son múltiples las manifestaciones clínicas que se han asociado con el SAF, incluyendo tanto los fenómenos trombóticos como los no trombóticos (denominados inflamatorios). Sin embargo, ninguna de las manifestaciones no trombóticas se ha definido como criterio de clasificación del SAF, dada la heterogeneidad de la presentación. Cabe resaltar que los criterios de Sapporo y su modificación de Sídney son de clasificación, orientados a reclutar población homogénea para estudios de investigación (3,4). En consecuencia, se ha concebido el concepto de manifestaciones "extra-criterios" que incluyen algunas consideradas leves hematológicas, como la trombocitopenia inmune; cutáneas como el livedo reticularis, racemosa y las úlceras cutáneas recurrentes; cardiovasculares como la valvulopatía y la hipertensión pulmonar, y un gran abanico de manifestaciones neurológicas que incluyen la mielitis y la corea, entre otras (5).

Por lo anterior, los diferentes grupos de trabajo han considerado la posibilidad de incluir los hallazgos frecuentes como la trombocitopenia (denominada como crítica para la toma de decisiones) y la livedo reticularis (importante, pero no crítico para la toma de decisiones), ya que ambas manifestaciones se han relacionado con un incremento del riesgo trombótico (6). Asimismo, se ha considerado posible la inclusión de otras variables clínicas relevantes en el ejercicio clínico como son la corea y la mielitis (6).

El objetivo de la presente revisión es profundizar sobre dos grupos de manifestaciones que aunque no están consideradas en los criterios actuales, son muy importantes dada su alta prevalencia y la relevancia clínica de su gravedad: la trombocitopenia inmune y el compromiso neurológico.

## METODOLOGÍA

Se revisaron las bases de datos PubMed, EMBASE, Google Scholar, LiLacs, y Web of Science y se utilizaron los términos: *Antiphospholipid syndrome, thrombocytopenia, migraine, myelopathy, headache, epilepsy, dementia, chorea*. Se tuvieron en cuenta artículos en inglés y en español. No se restringió la fecha en la búsqueda. Finalmente, posterior a la lectura del título y el resumen, se incluyeron 40 artículos en la presente revisión.

### Trombocitopenia en el síndrome antifosfolípido

De todas las manifestaciones que no son criterios del SAF, la trombocitopenia es probablemente la más común. La cohorte del Europhospholipid Project Group (EPG) incluyó 1.000 pacientes europeos con SAF, describiendo sus características clínicas y de laboratorio en dos momentos, el debut del síndrome y el seguimiento. Al inicio el 22 % presentó trombocitopenia, porcentaje superior al de otras manifestaciones incluidas en los criterios como las pérdidas fetales, que fueron solo del 8 % (7). Dado lo prevalente del hallazgo, el grupo de trabajo de manifestaciones clínicas del SAF ha sugerido a la trombocitopenia como un evento clínico que debe incluirse dentro de las estrategias de clasificación de la enfermedad (6).

Se estima que la prevalencia de la trombocitopenia en el SAF varía entre el 16 y el 53 % (8). Estas variaciones en los valores pueden atribuirse tanto a la definición de la trombocitopenia utilizada ( $< 100.000/\text{ml}$  vs.  $< 150.000/\text{ml}$ ), como a la población estudiada (SAF primario, SAF secundario o combinación de ambos) (9). Un hallazgo consistente es que la trombocitopenia es más común cuando el SAF está asociado con LES, teniendo una frecuencia de casi el doble al compararse con pacientes con el SAF primario (41,9 % vs. 23,1 %,  $p = 0,001$ ) (10). Esto ha sido consistente entre los diferentes estudios, como se demostró en la cohorte multinacional dirigida por el grupo APS ACTION (AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking), en donde se documentó trombocitopenia en el 28 % de los pacientes con el SAF secundario a LES vs. 16 % en aquellos con SAF primario ( $p = 0,001$ ) (11).

Debido a que la trombocitopenia es más común cuando los anticuerpos antifosfolípidos están asociados con LES, se ha sugerido que aquella en el SAF primario podría comportarse como un factor predictor del

desarrollo futuro de LES (12). El estudio prospectivo con el mayor número de pacientes se publicó en el 2005 por Gómez-Puerta *et al.* e incluyó a 128 pacientes con diagnóstico de SAF primario, los cuales se siguieron durante un periodo de  $9 \pm 3$  años (rango 2-15 años), con una duración mediana de la enfermedad de 8,2 años (rango 1-14 años). Durante este periodo de seguimiento, el 8 % desarrolló LES y el 5 % presentó un síndrome similar al lupus (12).

Por otra parte, se ha descrito la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) de forma variable, con prevalencias entre el 25 y el 73 % (8). En este contexto, se ha sugerido que la presencia de aPLs podría predecir la gravedad de la trombocitopenia y también un riesgo paradójico de trombosis de grandes vasos (13). Al respecto, un estudio prospectivo publicado en el 2001 documentó que el 61 % de los pacientes con PTI asociada con aPL experimentaron un evento trombótico, en comparación con solo el 2,3 % de aquellos con ausencia de aPL ( $p = 0,0004$ ) (14).

Desde una perspectiva práctica, la trombocitopenia relacionada con el SAF primario usualmente cursa con recuentos mayores a 50.000/ml. Sin embargo, recuentos menores podrían observarse en ausencia de otras explicaciones etiológicas. Dada la menor frecuencia de trombocitopenias graves ( $< 30.000$ ) por el SAF primario, su presencia debe hacer considerar otras opciones diagnósticas que incluyen, entre otras, microangiopatías trombóticas (SAF catastrófico, púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome hemolítico urémica, síndrome de HELLP), toxicidades medicamentosas o isquemia medular (5).

Con relación al tratamiento, dada su fisiopatología similar con la PTI, las recomendaciones se han extrapolado de las guías de manejo de PTI (Tabla 1) (15). El tratamiento de primera línea consiste en glucocorticoides o inmunoglobulina intravenosa (IVIg) con observación estricta, ya que se han descrito fenómenos trombóticos relacionados con esta intervención. Desde la década de 1980 se ha reportado el uso de IVIg para el tratamiento de trombocitopenia en el contexto de SAF (16). Aunque muy pocos estudios han investigado específicamente su seguridad en este contexto, una serie de casos reciente informó sobre nueve pacientes con enfermedad autoinmune que recibieron IVIg y desarrollaron enfermedad tromboembólica, -incluidos dos con SAF secundario- (17).

**Tabla 1. Tratamientos propuestos para trombocitopenia refractaria secundaria a SAF**

Medicamento	Dosis-vía	Respuesta (si/no/en ocasiones)	Efectos adversos	Referencias
IGIV	400 mg/kg/día IV* por 5 días	Si	ETEV§	(16,17)
Rituximab	1000 mg IV día 1 y día 15 375 mg/m <sup>2</sup> IV en días 1, 8, 15, 22	En ocasiones	Eventos convulsivos, infecciones	(18,19)
Romiplostim	1 µg/kg SC‡ semanal, ajuste de 1 µg/kg	Si	ETEV	(21,22)
Eltrombopag	25-50 mg/día VO#	En ocasiones	ETEV	(23)

\* Intravenoso. ‡ Subcutáneo. # Vía oral. § Enfermedad tromboembólica venosa. Fuente: creación propia

Por otro lado, se ha propuesto la utilidad del rituximab en el SAF. En el ensayo prospectivo y abierto RITAPS (*Rituximab for antiphospholipid syndrome*) de cinco pacientes con trombocitopenia y aPL, uno de ellos presentó una respuesta completa y otro una respuesta parcial (18). En una serie de casos publicada por Sciascia *et al.*, se documentaron seis pacientes con SAF primario y trombocitopenia refractaria grave tratados con rituximab; cinco de ellos tuvieron una respuesta completa persistente, con una media de tiempo libre de recaídas de 43 meses (rango 12-97 meses) (19). En general, se considera al rituximab como bien tolerado y efectivo en el SAF, con riesgos y tasas de respuesta similares a lo encontrado en PTI.

Aunque los miméticos de trombopoyetina (TPO) están aprobados por la FDA para la PTI refractaria a los esteroides (20), no se han estudiado sistemáticamente en pacientes con SAF. Los primeros reportes de caso que describen el uso de estos fármacos en pacientes con LES (incluidos aquellos con SAF) mostraron que estos agentes eran efectivos. Sin embargo, aún existen dudas en cuanto a la seguridad, particularmente por el riesgo de trombosis (21-23). Recientemente, varios informes han señalado el potencial trombótico de estos agentes en pacientes con LES y SAF secundario, llevando incluso a manifestaciones graves como el SAF catastrófico (21,22). Dos de estas series mostraron tasas notablemente altas de complicaciones trombóticas en pacientes con SAF y trombocitopenia secundaria (dos de seis pacientes tratados con eltrombopag).

En resumen, aunque los miméticos de TPO tienen un buen perfil de respuesta y son rentables (en comparación con el rituximab), se debe tener precaución

con su uso en el contexto de aPL (especialmente, en pacientes que no reciben anticoagulación), hasta que exista una mejor comprensión de su relación riesgo-beneficio en esta población particular.

Respecto a la anticoagulación, en caso de estar indicada por una manifestación trombótica, las recomendaciones del tratamiento se basan en la opinión de expertos o se extrapolan de la literatura sobre el cáncer (24,25). Tanto el sangrado como el riesgo trombótico deben considerarse antes de comenzar la anticoagulación. Los expertos sugieren que podría establecerse un manejo con anticoagulación completa en el contexto de recuentos de plaquetas iguales o superiores a 50.000/ml (25). Desafortunadamente, los estudios que evalúan la eficacia y la seguridad de los diferentes anticoagulantes suelen excluir a los pacientes con recuentos de plaquetas inferiores a 50.000/ml, por lo que existe escasa evidencia prospectiva para soportar de manera fuerte esta conducta (25). Algunos autores extrapolan el manejo a partir de las pautas utilizadas en el paciente oncológico con trombocitopenia asociada con enfermedad tromboembólica venosa. De acuerdo con esto, se define el manejo con enoxaparina en dosis completa para recuentos de plaquetas iguales o superiores a 50.000/ml, enoxaparina en la mitad de la dosis para recuentos entre 25.000 y 50.000/ml, y no se anticoagula a los pacientes con recuentos inferiores a 25.000/ml (25).

### Manifestaciones neurológicas

Desde sus descripciones iniciales, el compromiso neurológico ha sido reconocido como uno de los elementos fundamentales del SAF (1). Los eventos

trombóticos en el sistema nervioso central conforman la forma de afectación neurológica predominante, constituyendo el principal sitio de trombosis arterial en esta entidad. Frecuentemente están presentes en el debut, documentándose el accidente cerebrovascular (ACV) en un 19,8 % e isquemia cerebral transitoria en el 11,1 %, como se demostró en la cohorte del EPG (7).

Por otro lado, se ha descrito una amplia variedad de manifestaciones neurológicas adicionales, incluyendo cefalea, deterioro cognitivo, epilepsia, corea y mielopatía (Tabla 2) (26,27). Algunas de estas se presentan con mayor frecuencia que en la población

general, sugiriendo una relación con el SAF. De igual forma, múltiples estudios indican una mayor prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos en la población general con migraña, epilepsia y demencia, frente a controles sanos, lo que soporta esta potencial asociación (28-30). Infortunadamente, estos estudios tienen limitaciones metodológicas, atribuibles principalmente a la inclusión de pacientes con títulos bajos de anticuerpos y a la ausencia de confirmación de persistencia en el tiempo de ellos, por lo que no es posible concluir con certeza la causalidad del SAF en muchos de estos casos.

**Tabla 2. Generalidades del manejo de manifestaciones neurológicas del SAF**

Manifestación	Utilidad de anticoagulación	Otros tratamientos	Referencias
Migraña	En ocasiones	Triptanes	(33-36)
Epilepsia	Prevención	GC*, AZA‡, CYC#	(34,35,37,38)
Demencia y deterioro cognitivo	Prevención	RTXS	(18,39-41)
Corea	No	Neurolepticos, GC	(42,43)
Mielitis	No	GC, CYC, AZA, MMF§	(44-46)

\* Glucocorticoides. ‡ Azatioprina. # Ciclofosfamida. § Rituximab | Micofenolato mofetilo. Fuente: creación propia

Diversas líneas de evidencia en modelos animales del SAF soportan la presencia de mecanismos no trombóticos de compromiso neurológico. Estos incluyen el desarrollo de cambios comportamentales y deterioro mnésico en ratones sensibilizados a  $\beta 2$ GP1, con evidencia histopatológica de inflamación meníngea perivascular en ausencia de microinfartos o trombosis (31); evidencia de disrupción de barrera hematoencefálica (BHE) y de depósitos de inmunoglobulina a nivel hipocampal, con pérdida local de dendritas neuronales (31); y la demostración de unión directa de aPL a células dopaminérgicas y a canales gabaérgicos (31). Se sugiere, entonces, que las manifestaciones neurológicas no trombóticas son mediadas por la unión directa de anticuerpos a estos y a otros antígenos neuronales, en el contexto del aumento de la permeabilidad de la BHE generado por la disrupción de la función endotelial, mediada a su vez por aPL (principalmente, anti- $\beta 2$ GP1) (32).

### Cefalea tipo migraña

Dentro de las manifestaciones neurológicas, la cefalea es una de las más frecuentes. En la evolución de la cohorte del EPG se encontró una prevalencia del 20,2 % de cefalea tipo migraña (similar a la del ACV isquémico), significativamente mayor en mujeres (7). Aparentemente, la cefalea migrañosa parece ser más común en la población latina con una prevalencia del 35 % en una cohorte latinoamericana de 100 pacientes con SAF (33). Históricamente, se ha descrito con o sin aura y frecuentemente refractaria al manejo. Sin embargo, no se cuenta con caracterizaciones sistemáticas del tipo de cefalea. Se han reportado diferentes asociaciones con la cefalea tipo migraña: en el 2005, Krause *et al.* reportaron un grupo de 284 pacientes con el SAF, de los cuales 159 tenían SAF primario. En este estudio retrospectivo, se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el engrosamiento de las válvulas cardiacas o la disfunción de

ellas y migraña ( $p = 0,002$ ). En esta misma población, un análisis de subgrupos demostró que la asociación entre la presencia de valvulopatía y manifestaciones de SNC era significativa en los pacientes con SAF primario, no siendo así para aquellos con SAF secundario (34). Otros fenómenos asociados con la presencia de migraña son la positividad de anticardiolipina IgM y la ausencia de anticoagulante lúpico (35). No existe evidencia sólida para guiar su tratamiento; además de la extrapolación del manejo de migraña en la población general, existen reportes aislados de respuestas dramáticas a cursos de anticoagulación parenteral, sin que pueda establecerse como una conducta para ejecutar de manera rutinaria (36).

### Epilepsia

La prevalencia de epilepsia en pacientes con el SAF se estima en un 7 % (frente a un 1 % en la población general). Es más frecuente en hombres y estuvo presente en el debut de la enfermedad hasta en un 3 % de los casos reportados en la cohorte del EPG (7). La epilepsia se ha asociado con la presencia de múltiples manifestaciones no trombóticas (valvulopatía, livedo reticularis, nefropatía y trombocitopenia), la comorbilidad con LES y la positividad de anti- $\beta 2$ GP1 IgM (34,35,37). Así pues, el principal factor de riesgo para su desarrollo es la historia de eventos trombóticos en SNC. Sin embargo, una mayor frecuencia de epilepsia post-ACV frente a la usual (17 % vs. 10 %), así como algunas descripciones de control de crisis refractarias al manejo antiepiléptico en los que se requiere inmunosupresión (38), sugieren una potencial etiología inmune en este tipo de epilepsia.

### Demencia y deterioro cognitivo

La demencia es infrecuente en pacientes con el SAF con una prevalencia del 2,5 % en la cohorte del EPG y del 4,5 % en la de Latinoamérica comentada previamente (7,33). En una serie clínico-radiológica de 30 pacientes, reportada por Gómez-Puerta *et al.* en el 2005, el 100 % de los casos de demencia fueron atribuibles a un compromiso vascular por múltiples infartos, que en la mitad de los casos eran subclínicos (sin historia referida de ACV) y en una tercera parte ocurrían en contexto del síndrome de Sneddon (livedo reticularis y ACV) (39).

En contraste, la presencia del deterioro cognitivo sin criterios de demencia parece ser mucho más común, presente entre el 40-80 % de las series en donde la evaluación se hizo mediante pruebas neuropsicológicas (40,41). Asimismo, no parece estar asociada con la historia de compromiso trombótico previo en SNC ni al hallazgo de infartos cerebrales en la resonancia magnética cerebral, pero si a la presencia de livedo reticularis e hiperintensidades en sustancia blanca ( $p = 0,004$  y  $0,01$ , respectivamente) (40). El perfil neuropsicológico usualmente muestra fallas en la función ejecutiva, atención, memoria de trabajo, fluencia verbal, velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva y función visuoespacial (32).

Además del potencial rol de la terapia antitrombótica para prevenir el desarrollo de eventos trombóticos y su consecuente impacto cognitivo, el estudio piloto RITAPS, mencionado previamente, exploró el uso de inmunosupresión con rituximab en pacientes con manifestaciones no trombóticas de SAF encontrando mejorías objetivas en cuatro de los seis pacientes con deterioro cognitivo documentado al inicio del estudio (18).

### Corea

La corea es una manifestación predominante en la población pediátrica (14 % en menores a 15 años vs. 1 % en mayores de 15 años) (2,7). Se presenta con mayor frecuencia en pacientes con el SAF secundario, describiéndose también en casos de positividad aislada de anticuerpos antifosfolípidos (42). Puede ser uni o bilateral, monofásica o recurrente, y solo en la minoría (6-16 %) se asocia con lesiones en resonancia. Además, la mayoría de los casos coexisten con valvulopatías (42). Usualmente responde al uso de neurolépticos, con tasas de respuesta similar a los esteroides. El uso de antitrombóticos no parece influir en la resolución clínica, pero su omisión en la terapia se ha asociado con un mayor desarrollo de eventos trombóticos (43).

### Mielitis y mielopatía

La mielopatía es una manifestación inusual (0,3 %), pero devastadora en el SAF (2). La mayoría de los casos descritos ocurren asociados a LES, con compromiso longitudinalmente extenso de predominio

dorsal y de carácter inflamatorio (44). Solo una minoría son atribuibles a etiología isquémica. En este sentido, la principal estrategia de manejo se basa en inmunosupresión agresiva y no se ha demostrado el impacto con el uso de anticoagulación (45). Sin embargo, recientemente se ha puesto en duda el rol patogénico de los aPL en el desarrollo de mielitis longitudinalmente extensa. En una serie de casos de la Clínica Mayo publicada en el 2018 por Guerra *et al.*, tanto en aquellos con positividad aislada como en aquellos con criterios de SAF se logró demostrar una etiología alterna, principalmente positividad de anticuerpos antiacuaporina 4 (46 %), indicando un trastorno del espectro de neuromielitis óptica (46).

Otras manifestaciones descritas con menor frecuencia incluyen psicosis, trastornos afectivos o de movimiento (parkinsonismo, distonía, discinesias paroxísticas, ataxia) y neuropatías. Además, por sus características clínicas e imagenológicas, puede darse una confusión diagnóstica con enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple (26,27).

## CONCLUSIONES

A lo largo de los últimos años se ha adquirido mayor conocimiento sobre el SAF, especialmente en relación con sus manifestaciones clínicas de origen no trombotico, estas son también de origen autoinmune, mediadas por mecanismos inflamatorios asociados o no con vasculopatía (no trombosis) en presencia de anticuerpos antifosfolípidos en la sangre. Estas presentaciones clínicas abarcan un amplio espectro de alteraciones multisistémicas que se presentan en una frecuencia no despreciable. La trombocitopenia es una característica muy frecuente de la enfermedad, tanto en el debut como en su evolución, y determina decisiones críticas como el inicio de anticoagulación, entre otros.

Por otro lado, el compromiso neurológico ha sido descrito desde el pasado siglo, cuando apenas se empezaba a conformar el SAF como una entidad. Aquellas abarcan manifestaciones leves desde la cefalea hasta otras más graves como la mielitis. Cabe resaltar que muchas de estas tienen un origen no trombotico, por lo que la conducta que requieren será diferente a la anticoagulación y ha de incluir la inmunomodulación.

Finalmente, creemos que es necesario actualizar los criterios de clasificación del SAF para incluir manifestaciones de origen inflamatorio y no solo aquellas de origen trombotico. Lastimosamente, en relación con el manejo de las manifestaciones "extra-criterio" del SAF, la evidencia es limitada y se requieren de estudios que aclaren este panorama.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J*. 1983;287(6399):1088–9. DOI 10.1136/bmj.287.6399.1088
2. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–21. DOI 10.1056/NEJMra1705454.
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Ware Branch D, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309–11. DOI 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295–306. DOI 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
5. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: "extra-criteria" manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):548–60. DOI 10.1038/nrrheum.2017.124.
6. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):401–14. DOI 10.1016/j.autrev.2015.01.002.
7. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, 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. DOI 10.1002/art.10187.
8. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): Thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus.* 2011;20(2):174–81. DOI 10.1177/0961203310395052.
  9. Vreede AP, Bockenstedt PL, Mccune WJ, Knight JS. Cryptic conspirators: a conversation about thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):231–40. DOI 10.1097/BOR.0000000000000595.
  10. Krause I, Blank M, Fraser A, Lorber M, Stojanovich L, Rovenský J, et al. The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology.* 2005;210(10):749–54. DOI 10.1016/j.imbio.2005.10.005.
  11. Unlu O, Erkan D, Barbhayia M, Andrade D, Nascimento I, Rosa R, et al. The Impact of Systemic Lupus Erythematosus on the Clinical Phenotype of Antiphospholipid Antibody-Positive Patients: Results From the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Clinical Database and Repository. *Arthritis Care Res.* 2019;71(1):134–41. DOI 10.1002/acr.23584.
  12. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: Do they develop lupus? *Med.* 2005;84(4):225–30. DOI 10.1097/01.md.0000172074.53583.ea.
  13. Frison L, Lombardi A, Caputo I, Semenzato G, Fabris F, Vianello F. Relevance of antiphospholipid antibody profile in the clinical outcome of ITP: a single-centre study. *Hematol (United Kingdom).* 2019;24(1):134–8. DOI 10.1080/10245332.2018.1532649.
  14. Diz-Küçükçkaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalçacı M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: A prospective cohort study. *Blood.* 2001;98(6):1760–4. DOI 10.1182/blood.v98.6.1760.
  15. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829–66. DOI 10.1182/bloodadvances.2019000966.
  16. McVerry BA, Spearing R, Smith A. SLE anticoagulant: transient inhibition by high dose immunoglobulin infusions. *Br J Haematol.* 1985;61:579–80. DOI 10.1111/j.1365-2141.1985.tb02863.x.
  17. Lidar M, Masarwa S, Rotman P, Carmi O, Rabinowicz N, Levy Y. Intravenous immunoglobulins for rheumatic disorders and thromboembolic events—a case series and review of the literature. *Immunol Res.* 2018;66(6):668–74. DOI 10.1007/s12026-018-9047-y.
  18. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):464–71. DOI 10.1002/art.37759.
  19. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Bazzan M, Roccatello D. Long-term effect of B-cells depletion alone as rescue therapy for severe thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):741–4. DOI 10.1016/j.semarthrit.2018.04.001.
  20. FDA prescribing and Labeling Information [Internet]. U.S Food and Drug Administration; 1998. [Citado 2021 Marzo 02] Disponible en: <https://n9.cl/cnhrk>
  21. LaMoreaux B, Barbar-Smiley F, Ardoin S, Madhoun H. Two cases of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies during treatment of immune thrombocytopenia with romiplostim, a thrombopoietin receptor agonist. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):e10–2. DOI 10.1016/j.semarthrit.2015.07.008.
  22. Borrell H, Nolla JM, Narváez J. Letter to the editor. Commentary to the article: LaMoreaux B, Barbar-smiley F, Ardoin S, Madhoun H. Two cases of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies during treatment of immune thrombocytopenia with romiplostim, a thrombopoietin recepto. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(5):e16. DOI 10.1016/j.semarthrit.2015.10.007.
  23. González-López TJ, Álvarez-Román MT, Pascual C, Sánchez-González B, Fernández-Fuentes F, Pérez-Rus G, et al. Use of eltrombopag for secondary immune thrombocytopenia in clinical practice. *Br J Haematol.* 2017;178(6):959–70. DOI 10.1111/bjh.14788.
  24. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–304. DOI 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
  25. Mantha S, Miao Y, Wills J, Parameswaran R, Soff GA. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(4):514–8. DOI 10.1007/s11239-017-1478-0.
  26. Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Antiphospholipid syndrome and the neurologist: From pathogenesis to therapy. *Front Neurol.* 2018;9:1–13. DOI 10.3389/fneur.2018.01001.



27. Islam M, Alam F, Kamal M, Wong K, Sasongko T, Gan S. 'Non-Criteria' Neurologic Manifestations of Antiphospholipid Syndrome: A Hidden Kingdom to be Discovered. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2016 Oct 19;15(10):1253–65. DOI 10.2174/1871527315666160920122750.
28. Islam MA, Alam F, Kamal MA, Gan SH, Sasongko TH, Wong KK. Presence of anticardiolipin antibodies in patients with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:1–12. DOI 10.3389/fnagi.2017.00250.
29. Islam MA, Alam F, Cavestro C, Calcii C, Sasongko TH, Levy RA, et al. Antiphospholipid antibodies in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(8):755–67. DOI 10.1016/j.autrev.2018.01.025.
30. Islam MA, Alam F, Wong KK. Comorbid association of antiphospholipid antibodies and migraine: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):512–22. DOI 10.1016/j.autrev.2017.03.005.
31. Katzav A, Shoenfeld Y, Chapman J. The pathogenesis of neural injury in animal models of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2–3):196–200. DOI 10.1007/s12016-009-8154-x.
32. Appenzeller S, Lapa AT, De Carvalho JF, Peres FA, Shoenfeld Y. Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(1):95–8. DOI 10.1007/s11926-011-0224-4.
33. García-Carrasco M, Galarza C, Gómez-Ponce M, Cervera R, Rojas-Rodríguez J, Espinosa G, et al. Antiphospholipid syndrome in Latin American patients: Clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. *Lupus*. 2007;16(5):366–73. DOI 10.1177/0961203307077108.
34. Krause I, Lev S, Fraser A, Blank M, Lorber M, Stojanovich L, et al. Close association between valvular heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1490–3. DOI 10.1136/ard.2004.032813.
35. Stojanovich L, Kontic M, Djokovic A, Marisavljevic D, Ilijevski N, Stanisavljevic N, et al. Association between systemic non-criteria APS manifestations and antibody type and level: Results from the Serbian National Cohort Study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):234–42.
36. Noureldine MHA, Haydar AA, Berjawi A, Elnawar R, Sweid A, Khamashta MA, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) revisited: Would migraine headaches be included in future classification criteria? *Immunol Res*. 2017;65(1):230–41. DOI 10.1007/s12026-016-8831-9.
37. Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I, Blank M, Font J, von Landenberg P, et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2004 Jul;31(7):1344–8.
38. Falip M, Miro J, Jaraba S, Cuso S, Capdevila O, Graus F, et al. Immunosuppressive therapy for pharmacoresistant epilepsy due to primary antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(6):515–7. DOI 10.3109/03009742.2015.1041155.
39. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Calvo LM, Gómez-Ansón B, Espinosa G, Claver G, et al. Dementia associated with the antiphospholipid syndrome: Clinical and radiological characteristics of 30 patients. *Rheumatology*. 2005;44(1):95–9. DOI 10.1093/rheumatology/keh408.
40. Tektonidou MG, Varsou N, Kotoulas G, Antoniou A, Moutsopoulos H. Cognitive Deficits in Patients With Antiphospholipid Syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2278–84. DOI 10.1001/archinte.166.20.2278.
41. Coín MA, Vilar-López R, Peralta-Ramírez I, Hidalgo-Ruzzante N, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, et al. The role of antiphospholipid autoantibodies in the cognitive deficits of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(8):875–9. DOI 10.1177/0961203315572717.
42. Peluso S, Antenora A, De Rosa A, Roca A, Maddaluno G, Morra VB, et al. Antiphospholipid-related chorea. *Front Neurol*. 2012;OCT(October):1–7. DOI 10.3389/fneur.2012.00150.
43. Reiner P, Galanaud D, Leroux G, Vidailhet M, Haroche J, Huong DLT, et al. Long-term outcome of 32 patients with chorea and systemic lupus erythematosus or antiphospholipid antibodies. *Mov Disord*. 2011 Nov;26(13):2422–7. DOI 10.1002/mds.23863.
44. Rodrigues CEM, de Carvalho JF. Clinical, Radiologic, and Therapeutic Analysis of 14 Patients with Transverse Myelitis Associated with Antiphospholipid Syndrome: Report of 4 Cases and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(4):349–57. DOI 10.1016/j.semarthrit.2010.05.004.
45. Katsiari CG, Giavri I, Mitsikostas DD, Yiannopoulou KG, Sfikakis PP. Acute transverse myelitis and antiphospholipid antibodies in lupus. No evidence for anticoagulation. *Eur J Neurol*. 2011;18(4):556–63. DOI 10.1111/j.1468-1331.2010.03208.x.
46. Guerra H, Pittock SJ, Moder KG, Fryer JP, Gadoth A, Flanagan EP. Frequency of Aquaporin-4 Immunoglobulin G in Longitudinally Extensive Transverse Myelitis With Antiphospholipid Antibodies. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(9):1299–304. DOI 10.1016/j.mayocp.2018.02.006.

