

# Evento cerebrovascular isquémico de la corteza motora como manifestación del síndrome antifosfolípido

## Ischemic stroke of motor cortex as a manifestation of antiphospholipid syndrome

Emmanuel Martínez Martínez<sup>1</sup>, José Chang Segura<sup>2</sup>, Miguel Barboza Elizondo<sup>3</sup>

### Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad de origen autoinmune, que se caracteriza por manifestaciones tromboticas y obstétricas, en el contexto de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

El SAF puede ser primario o secundario a otra enfermedad autoinmune, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES). La etiología del síndrome se encuentra dada por factores genéticos y ambientales que funcionan como gatillo para desencadenarlo; la fisiopatología se asocia con la presencia de AAF, los cuales generan daño directo sobre los vasos sanguíneos de los órganos blanco, lo cual les produce lesión isquémica. Las manifestaciones neurológicas son variadas, se encuentran principalmente relacionadas con la isquemia, por el daño directo sobre el parénquima cerebral, como es el caso del síndrome similar a esclerosis múltiple. Otras presentaciones se consideran de fisiopatología mixta, como es el caso de las crisis convulsivas y trastornos cognoscitivos. Los criterios para el diagnóstico de SAF son de dos tipos, clínicos y de laboratorio. Una vez realizado el diagnóstico, se deben tratar el síndrome para evitar mayores complicaciones, lo cual se realiza principalmente con anticoagulantes y esteroides.

**Palabras clave:** Síndrome antifosfolípido, sistema nervioso central, anticoagulante lúpico, evento cerebrovascular isquémico, trombofilia.

### Abstract

Anti-phospholipids syndrome (APS) is an autoimmune-induced disease, which is defined for its thrombotic and obstetrics manifestations, in presence of anti-phospholipid antibodies (APA). This syndrome can be primary or secondary to another autoimmune disease, mainly systemic lupus erythematosus (SLE). Its etiology includes genetic factors, as well as environmental factors, which can trigger the APS. Its pathophysiology is associated with APA, which generate damage on the target organ, and also on the blood vessels of this tissues, to generate ischemia. The neurological manifestations are mainly related to ischemia, however, some others are considered to be caused by direct damage on brain parenchyma, like in sclerosis-like syndrome. There are also manifestations of mixed physiopathology, like seizures and cognitive disorders. Diagnostic criteria are divided in two kinds, clinical and laboratory criteria. Once the diagnosis is warranted, it is advised to start treatment soon, in order to avoid further complications. This is achieved by using anticoagulant drugs and steroids.

**Key words:** Anti-phospholipid syndrome, central nervous system, lupus anticoagulant, cerebrovascular ischemic stroke, thrombophilia

1. Dr. Emmanuel Martínez Martínez  
Médico Interno  
Universidad de Costa Rica

2. Dr. José Lee Chang Segura Residente de Neurología  
Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia  
Caja Costarricense del Seguro Social

3. Dr. Miguel Barboza Elizondo  
Neurólogo  
Departamento de Neurociencias  
Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia  
Caja Costarricense de Seguro Social

Correo de contacto:  
miguebarb17@hotmail.com

## Caso Clínico

Se trata de una paciente femenina de 37 años de edad, hipertensa sin tratamiento, con antecedente de trombosis venosa profunda ocho años atrás, con cinco embarazos en total, de los cuales hubo tres abortos y desarrolló preeclampsia en otro.

Consultó al servicio de emergencias porque presentó de forma súbita un cuadro de debilidad y parestesias del miembro superior izquierdo, mientras se encontraba en una reunión familiar.

En el examen físico se encontró debilidad 3/5 proximal y distal del brazo izquierdo, con hiperreflexia e hipoestesia asociada, además de signo de Babinski ipsilateral. Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) que no evidenció lesiones. Un control tomográfico a las 48 horas demostró una hipodensidad en la circunvolución precentral derecha.

Se realizaron exámenes de gabinete y laboratorio, entre los cuales se describen: ultrasonido doppler de vasos del cuello sin hallazgos relevantes, ultrasonido de abdomen sin datos patológicos, electrocardiograma en ritmo sinusal, anticuerpos IgG anticardiolipina mayor a 91 unidades (considerado positivo con > 14 unidades), anticuerpos IgM anticardiolipina en 5 unidades (considerado negativo si < 7 unidades), anticuerpos anti glicoproteína beta 2 positivo; el resto de exámenes de laboratorio normales.

La paciente presentó una evolución clínica muy favorable, con recuperación prácticamente total de la fuerza muscular y la sensibilidad de su miembro superior izquierdo. Se egresó con el diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico, probablemente secundario a SAF. Fue citada 12 semanas después para realizar exámenes de laboratorio confirmatorios, según se indica en los criterios diagnósticos.

El caso anterior ejemplifica las manifestaciones del SAF en el sistema nervioso central.

## Descripción del caso clínico

Presentamos el caso de una paciente femenina de 70 años de edad, con grado de instrucción de primaria incompleta, parcialmente dependiente para

actividades básicas de la vida diaria, con un aparente deterioro cognitivo leve de base. La paciente tenía un antecedente de tiroidectomía total realizada hacía 40 años por un bocio, con un hipoparatiroidismo iatrogénico. Además de su hipoparatiroidismo e hipotiroidismo tenía historia de hipertensión arterial de diez años de evolución e insomnio crónico, con tratamiento farmacológico de base con levotiroxina 175 mcg/día, carbonato de calcio 2400mg/día, calcitriol 0.25mg/día, enalapril 5mg/día y lorazepam 2mg hora sueño.

La paciente consultó al servicio de emergencias del hospital Calderón Guardia traída por su hijo por un cuadro de dos semanas de evolución, caracterizado por desorientación progresiva, disminución en su nivel de actividad basal. Al momento de consulta el cuidador principal aseguraba que una caída desde su propia altura -sin trauma craneoencefálico- había acelerado el deterioro progresivo en los cuatro días previo a su consulta. Al examen clínico la paciente estaba desorientada en espacio y tiempo, con fluctuación a la hora de la exploración física; no existía alteración objetiva en vías motoras o sensitivas. Dentro de la evolución de su síndrome confusional agudo se diagnosticó una hipercalcemia severa con calcio sérico en 14.9 mg/dL, una insuficiencia renal prerrenal asociada y calcificaciones cerebrales extensas. (Ver figura 1).

En la tomografía computarizada de la paciente: se aprecia una marcada atrofia cortico subcortical y destaca la presencia de calcificaciones difusas, simétricas del parénquima que involucran el núcleo dentado, el tálamo, globo pálido, la sustancia blanca cerebral (en particular la corona radiada) y los hemisferios cerebelosos, en forma bilateral.

## Aspectos clínicos y epidemiológicos

El SAF es una condición autoinmune que se define por trombosis, ya sea venosa o arterial, además de morbilidad obstétrica, por lo general abortos a repetición. Estos eventos deben estar asociados con la presencia de AAF en sangre. Entre estos, están los

anticuerpos anticardiolipina, el anticoagulante lúpico y la glicoproteína  $\beta 2$ .<sup>1,2,3</sup>

El SAF puede llegar a ser devastador si no se trata a tiempo, principalmente por las complicaciones trombóticas. El reconocimiento pronto de este síndrome es de gran importancia, ya que produce en pacientes, principalmente en edades jóvenes, a complicaciones como ictus venoso o arterial, cardiopatía isquémica y trombosis venosa profunda, tanto en miembros inferiores como a nivel pulmonar. Además, la recurrencia de los eventos es muy alta, alrededor de un 70% en el caso de los eventos venosos y de aproximadamente un 90% en los eventos arteriales.<sup>4,5,6</sup>

Dentro de las manifestaciones obstétricas se encuentran el aborto repetitivo, la preeclampsia y los nacimientos prematuros.<sup>7,8</sup>

El SAF puede ser primario, cuando se encuentra como único hallazgo etiológico de un evento isquémico. Esto se da en más del 50% de los casos. También existe el SAF secundario, cuando se asocia a otro trastorno del tejido conectivo, por lo general al LES.<sup>4, 7, 8</sup> Alrededor de un 20% de los pacientes con LES pueden desarrollar SAF.<sup>4</sup>

El SAF afecta principalmente a mujeres en edad fértil, rara vez se presenta en niños y solo un 12% de los pacientes debuta después de los 50 años. La edad promedio de presentación es de 34 años. La relación hombre : mujer es de 1 : 3,5 para la forma primaria y de 1 : 7 en relación con LES.<sup>4</sup>

Para la población pediátrica, la edad promedio de aparición es a los 10 años, y no existe diferencia entre sexos. Mientras tanto, en los pacientes mayores de 50 años se da principalmente en varones, quienes debutan con enfermedad coronaria o ictus.<sup>4</sup>

## Criterios de diagnóstico

Se dividen en criterios clínicos y criterios de laboratorio. El SAF está presente si se alcanzan al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio.<sup>7</sup>

## Criterios clínicos

- Uno o más episodios de trombosis vascular, ya sea arterial, venoso o de pequeño vaso, en cualquier tejido, que se pueda confirmar por criterios objetivos (como histopatología o estudios de imágenes).

- Morbilidad obstétrica, que consista en una o más muertes fetales posteriores a la semana 10 de fetos morfológicamente normales, uno o más nacimientos prematuros (antes de la semana 34) de fetos morfológicamente normales debido a eclampsia o preeclampsia severa, la presencia de insuficiencia placentaria, o 3 o más abortos espontáneos consecutivos previos a la semana 10 de gestación. Se excluyen las causas genéticas y los defectos hormonales en los padres.

## Criterios de laboratorio

- Anticoagulante lúpico presente en plasma en dos o más muestras, con un espacio de 12 semanas entre la medición de cada una de las muestras.

- Anticuerpo IgG anticardiolipina y/o isotipo IgM en suero o plasma, en títulos altos o medianos en dos o más ocasiones, con 12 semanas de separación entre las medidas de cada una de las muestras, usando el método de ELISA.

- Anticuerpo anti glicoproteína  $\beta 2$  IgG y/o del isómero IgM en suero y en plasma, presente en 2 o más ocasiones, con al menos 12 semanas de separación en la medición, usando el método de ELISA.

## Etiología y fisiopatogenia

Existen factores genéticos y ambientales que intervienen en la aparición del SAF. Con respecto a los primeros, la asociación de diferentes loci de HLA ha sido demostrada. En relación con los factores ambientales, se ha visto asociación con infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Se ha observado además, que algunas drogas y las neoplasias se asocian con aparición de AAF.<sup>9</sup>

Todo el sistema inmune se encuentra involucrado en la patogénesis de esta condición. Los AAF están

dirigidos contra una amplia variedad de proteínas ligadas a fosfolípidos, tal es el caso de la Glicoproteína I $\beta$ 2, la proteína más frecuentemente alterada. Los AAF inducen un estado proinflamatorio y procoagulante en los vasos sanguíneos, especialmente los de pequeño calibre, principalmente a nivel cerebral.<sup>10,11</sup>

Cuando se forma el complejo antígeno anticuerpo, este puede producir: 1) activación de células endoteliales, monocitos y plaquetas, 2) activación del complemento, 3) interferencia con la coagulación y 4) fibrinólisis y efectos proaterotrombóticos.<sup>10,11</sup>

El efecto de los AAF en los mecanismos homeostáticos es muy complejo, y pueden resultar en resistencia de la proteína C, inhibición de la proteína S, inhibición de la antitrombina y del factor tisular. Además, impiden la fibrinólisis por inhibición del activador del plasminógeno tisular (tPA).<sup>7</sup>

Con la activación del complemento, por ejemplo de C3 y de C5, se activan monocitos y macrófagos, lo que aumenta la producción de factor tisular, se estimulan las células endoteliales, se activa el proceso inflamatorio e inflige daño tisular directo por ataque del complemento a la membrana celular. La relación entre anticuerpos anti glicoproteína  $\beta$ 2 y aterosclerosis aún no se ha podido ser demostrada en los estudios clínicos.

Se cree que unos pequeños brotes de la membrana celular, llamadas micropartículas, se encuentran en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, especialmente en aquellos con complicaciones trombóticas. Estas micropartículas son ricas en fosfolípidos, por lo que podrían estar ligadas a la formación de trombina y producir trombosis. De hecho, los efectos de los AAF en el sistema nervioso central son consistentes con lo descrito previamente.<sup>7</sup>

Además de los AAF, es bien sabido que algunas citoquinas se asocian al SAF, como es el caso del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT  $\alpha$ ), el cual refleja el proceso inflamatorio que ocurre en el endotelio. También existen niveles elevados de prostaglandina E.<sup>12</sup>

Se considera que las manifestaciones neurológicas se deben a una combinación de eventos trombóticos y al daño autoinmune directo sobre los tejidos del

sistema nervioso central.<sup>10,11</sup>

El rol de los AAF en las manifestaciones neurológicas no relacionadas con trombosis es menos claro. El déficit cognitivo y la desmielinización probablemente se dan por la interacción entre los AAF y las membranas. Se cree que la disrupción de la barrera hematoencefálica o la producción intratecal de los AAF podrían ser los responsables.

En el caso de los pacientes con mielitis transversa, aún no se ha establecido un mecanismo fisiopatológico, sin embargo, se considera que se puede deber a interacción directa entre los AAF y los elementos celulares del sistema nervioso central. Se cree que podría existir un anticuerpo específico para la mielina, que aún no ha sido reconocido.<sup>7,11</sup>

Finalmente, se considera que la disrupción de la barrera hematoencefálica se debe a la isquemia de la microvasculatura. Además se produce adhesión leucocitaria y activación del complemento, lo que contribuye aún más al daño sobre esta barrera.<sup>10</sup>

## Manifestaciones en el sistema nervioso central

Las manifestaciones del SAF en el sistema nervioso central (SNC) son comunes y se caracterizan por diferentes formas clínicas, las cuales incluyen eventos cerebrales isquémicos, epilepsia, demencia, déficit cognitivo, cefalea, desordenes psiquiátricos, corea, mielitis transversa y síntomas oculares. La presencia de AAF en pacientes sin criterios de SAF pueden asociarse, además, con desordenes neuropsiquiátricos y cognitivos.<sup>7,8</sup>

## Enfermedad cerebro vascular

El infarto cerebral isquémico y la isquemia cerebral transitoria (ICT) son los eventos trombóticos arteriales más frecuentes del SAF. Se pueden presentar como un evento único, pero pueden repetir. Por lo general afectan pacientes jóvenes (20% de los casos se dan en menores de 45 años) y más frecuentemente en mujeres.

Existen estudios que muestran una asociación marcada entre la presencia de anticuerpos anti

glicoproteína I  $\beta$ 2 y la incidencia de manifestaciones cerebrovasculares (como epilepsia, migraña e ictus) o coronarias. De hecho, se estima una razón de momios (OR) de 43.1 para sufrir infartos cerebrales en presencia de este anticuerpo, principalmente en pacientes jóvenes.<sup>10</sup>

Una variante interesante del ictus en SAF es el síndrome de Sneddon. Este es un desorden neurológico progresivo, de etiología desconocida que combina enfermedad cerebro vascular y livedo reticularis. Afecta principalmente arterias de pequeño y mediano calibre de la piel y el cerebro. La patología predominante es la arteriopatía oclusiva no inflamatoria. Se ha descubierto que cerca del 41% de los pacientes con síndrome de Sneddon poseen AAF positivos.<sup>7</sup>

## Síndrome similar a esclerosis múltiple

Algunas de las manifestaciones de los pacientes con SAF pueden imitar a las de los pacientes con esclerosis múltiple. Dentro de estas se encuentran las mielopatías, así como problemas en sistemas de balance y sensoriales.<sup>7</sup> En estos pacientes se aprecian daños en la sustancia blanca y en ganglios de la base, lo cual también lleva a trastornos de movimiento.<sup>10</sup>

Con el examen físico y el cuadro neurológico no se pueden diferenciar entre estas dos patologías. De hecho aproximadamente un tercio de los pacientes con AAF positivos fueron evaluados por esclerosis múltiple en algún momento de su vida. Existen manifestaciones neurológicas muy similares, como las lesiones multifocales de sustancia blanca. Algunos de los pacientes con SAF muestran disfunción motora, sensorial, neuritis óptica o mielitis transversa.

En la secuencia T2 de la RM, se muestran lesiones múltiples hiperintensas en el cerebro, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple. Se sugiere que las lesiones provocadas por el SAF son estáticas, a diferencia de las lesiones dinámicas que se observan en la esclerosis múltiple.

La morfología de las lesiones también es importante: las lesiones alargadas en forma de ovoide (dedos de Dawson) y los “agujeros negros” son más

características de la esclerosis múltiple, y en esta enfermedad sería atípico encontrar lesiones que afecten los núcleos basales. La distribución de las lesiones también hace diferencia, ya que las lesiones subcorticales son más comunes en el SAF, mientras que las lesiones periventriculares, y especialmente en el cuerpo calloso, son más comunes en esclerosis múltiple. También existe mielitis transversa y neuritis óptica en los pacientes con SAF, sin embargo, son manifestaciones más raras.<sup>7</sup>

La esclerosis múltiple, el SAF primario y el LES neuropsiquiátrico, con o sin SAF, son enfermedades autoinmunes sistémicas con episodios similares de recaída remisión, afectan a la misma población y pueden tener lesiones multifocales en sustancia blanca en la RMN.<sup>7</sup>

Los pacientes con LES neuropsiquiátrico y con SAF secundario se pueden ver beneficiados de un tratamiento conjunto de inmunosupresores y anticoagulación con warfarina. Los pacientes con AAF y enfermedad similar a esclerosis múltiple también se ven significativamente beneficiados por la terapia anticoagulante.<sup>7</sup>

Los esteroides son útiles en LES neuropsiquiátrico y en esclerosis múltiple, especialmente en la enfermedad activa. En los pacientes con esclerosis múltiple se debe considerar el diagnóstico diferencial de SAF o de LES neuropsiquiátrico, especialmente si se presentan de manera atípica. La determinación periódica de los AAF puede ser necesaria. De resultar positivos, se debe considerar el diagnóstico de SAF, y se recomienda iniciar anticoagulación con un INR meta entre 3 y 4.<sup>7</sup>

## Crisis convulsivas

Varios estudios han demostrado la asociación entre convulsiones epilépticas y la presencia de AAF, especialmente relacionados a LES con o sin SAF secundario. Esto se da sobretodo en aquellos casos con títulos altos de anticardiolipina.<sup>7,10</sup> Se sabe que la prevalencia de epilepsia en pacientes con SAF es de hasta 20 veces mayor que en la población general.<sup>7</sup>

Por otra parte, se considera que la epilepsia

en estos pacientes es una secuela de isquemia neuroparenquimal. La lesión autoinmune del tejido cerebral también es considerada, especialmente con títulos altos de AAF, los cuales podrían intervenir en la función neuronal adecuada, principalmente por la unión de los neurotransmisores a sus receptores, así como la inhibición del receptor de GABA, lo cual también aumenta la excitabilidad neuronal.<sup>7</sup>

Adicionalmente, se sabe que los anticuerpos antiglicoproteína  $\beta 2$  se unen a los receptores de glutamato, lo que aumenta la excitabilidad y la neurotoxicidad. Finalmente, este mismo anticuerpo se une a las membranas de los astrocitos y neuronas, y les disminuye su viabilidad.<sup>10</sup>

## Cefalea y migraña

La cefalea es uno de los desórdenes neurológicos más comunes en pacientes con SAF.<sup>7</sup> Se estima que un 20,2% de los pacientes con SAF presentan esta sintomatología.<sup>10</sup> Se pueden presentar como episodios intermitentes de migraña o de cefalea crónica. Los estudios que intentan correlacionar la presencia de AAF con migraña han sido controversiales.<sup>7</sup> Un estudio piloto observacional intervino a 5 pacientes con migraña crónica refractaria y SAF, en los cuales, con la anticoagulación durante una semana, se presentó una franca mejoría de la cefalea.<sup>14,15</sup>

## Corea y distonía

Son manifestaciones raras en pacientes con LES o con SAF, sin embargo, están altamente asociadas a la presencia de AAF. Se ha reportado que hasta un 58% de los pacientes con SAF y corea también tienen LES. También se menciona que aproximadamente un 35% de los pacientes con corea y SAF presentan infartos evidentes en la TAC o en la RM de cerebro.<sup>7,14</sup>

Por lo general, estos trastornos del movimiento tienden a ser unilaterales, de presentación aguda y seguidos por otras manifestaciones neurológicas, por lo que se consideran de causa isquémica. La corea ha sido tratada exitosamente con corticoesteroides, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, haloperidol o una combinación de estos medicamentos.<sup>14</sup>

## Trastornos cognoscitivos

Los trastornos cognoscitivos han sido pobremente estudiados como manifestación del SAF, y se ha hecho principalmente en el contexto de demencia por multiinfartos cerebrales.<sup>7</sup> Sin embargo, las imágenes muestran cambios microestructurales en pacientes con SAF y trastorno cognoscitivo, incluso en ausencia de eventos trombóticos.<sup>10</sup>

Las quejas más comunes son deterioro de la memoria, dificultada para la concentración o para mantenerla por periodos prolongados. El reconocimiento de los trastornos cognoscitivos en los pacientes con SAF se facilita con el uso de pruebas neuropsicológicas. Se ha descrito que pacientes con anticoagulante lúpico positivo tienen pobres resultados en el estudio de la memoria verbal, la flexibilidad cognitiva y en velocidad psicomotora. Lo anterior se debe probablemente a eventos microtrombóticos.<sup>15</sup>

Algunos autores demostraron que el déficit cognitivo es encontrado comúnmente en pacientes con SAF, independientemente de la presencia de otras manifestaciones neuropsiquiátricas. Además, describieron que el livedo reticularis y la presencia de lesiones en la sustancia blanca en RM eran factores de muy alto riesgo de disfunción cognitiva.<sup>7,15</sup> La severidad de estas lesiones es el factor predictor más fuerte de cuanto afección cognitiva presentará un paciente.<sup>7,10,15</sup>

Se ha observado en estudios animales, que los especímenes que son portadores de SAF pueden mostrar además hiperactividad y dificultad para la coordinación de movimientos.<sup>14,15</sup>

En otro estudio se observó que pacientes con LES y títulos altos de anticuerpos anticardiolipina tienen puntuaciones más bajas en las distintas pruebas neuropsicológicas que los pacientes con LES y con estos anticuerpos negativos. No se sabe si el mecanismo de estos déficits es secundario a isquemia cerebral recurrente o a daño neuronal directo de los anticuerpos sobre las membranas.<sup>7</sup>

Se ha descubierto de manera accidental que pacientes portadores de SAF han mejorado sus

funciones cognitivas con uso de terapia anticoagulante, lo que apoya la teoría de que el déficit se debe a isquemia arterial como causa principal. Sin embargo, no existe evidencia que una terapia anticoagulante agresiva deba ser administrada a pacientes con SAF que solo tengan un trastorno cognitivo. Se cree que la terapia anticoagulante con INR bajo como meta terapéutica, puede ser beneficiosa en estos pacientes. También se puede utilizar de forma alternativa el uso de antipalúdicos y de aspirina a dosis bajas.<sup>7</sup>

Adicionalmente, se han realizado estudios que miden la presencia de AAF en pacientes con demencia y pacientes sanos adultos mayores, y se ha descubierto una mayor concentración de estos anticuerpos en los pacientes con demencia, no solo vascular sino también de tipo Alzheimer.<sup>14, 15</sup>

## Síndromes oculares

Estos síntomas se dan, por lo general, por oclusiones de vasos oftálmicos. La amaurosis fugax es una de las manifestaciones más comunes. También se puede encontrar como neuropatía oftálmica, la cual tiende a ser bilateral en los pacientes que tienen SAF secundario a LES, mientras que es más unilateral y menos frecuente en los pacientes con SAF primario. No es extraño que las manifestaciones oculares se asocien con mielitis transversa, por lo que se debe hacer diagnóstico diferencial con la neuromielitis óptica.<sup>14</sup>

## Mielitis transversa

Este es un proceso que involucra el grosor completo del cordón espinal y es una manifestación rara del SAF. Se ha descubierto en pequeños grupos de estudio una relación entre la presencia de los AAF y esta manifestación clínica. Se ha visto que en pacientes portadores de LES, los que presentan mielitis transversa tienen títulos más altos de AAF que los que no presentan esta patología. No se sabe cuál es la patogénesis de la mielitis transversa, pero se cree que es debido a procesos de vasculitis y trombosis local.<sup>14, 16</sup>

## Hipertensión intracraneal idiopática

Si bien no se ha reportado la presencia de hipertensión idiopática en pacientes con SAF, en estudios retrospectivos se ha notado una prevalencia de un 8% de pacientes con hipertensión intracraneal idiopática que tienen positiva la determinación del anticoagulante lúpico.<sup>14</sup> No obstante, es controversial establecer si hay rol etiopatogénico o es un epifenómeno.

## Síndrome antifosfolípido catastrófico

El SAF catastrófico o síndrome de Asherson es una variante muy severa y rara (alrededor del 1% de los pacientes) del SAF. Se caracteriza por una rápida extensión de lesiones oclusivas en pequeños vasos en diferentes órganos, en la presencia de AAF en títulos altos. Por lo general, afecta pulmones, riñones y sistema nervioso.

Los principales precipitantes de esta condición son las infecciones, las cirugías, la suspensión de la anticoagulación oral, algunas drogas y medicamentos, las complicaciones obstétricas y las neoplasias.

Normalmente se manifiesta como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con rápida falla multiorgánica. La insuficiencia respiratoria se produce por pulmón lesional, tromboembolismo o hemorragia alveolar. La falla renal se debe principalmente a la microangiopatía glomerular y a infartos renales. Puede además cursar con livedo reticularis, púrpura y úlceras cutáneas. La insuficiencia hepática también es común. A nivel del SNC sistema nervioso se manifiesta como ictus, encefalopatía aguda, convulsiones, cefalea, enfermedad cerebrovascular silente y oclusión de senos venosos.

Si se sospecha un SAF catastrófico, se debe iniciar tratamiento antes de establecer el diagnóstico, pues presenta una mortalidad de un 44%. Aunque el tratamiento es controversial, consiste principalmente en la aplicación de esteroides a dosis altas, anticoagulación y transfusiones de plasma cuando se requiere.<sup>4, 17, 18</sup>

## Neuroimágenes en SAF

Los hallazgos más frecuentes son secundarios a las múltiples trombosis venosas o arteriales. Infartos isquémicos o lesiones de sustancia blanca son las principales anomalías vistas en la TAC o en la resonancia magnética (RM) de sistema nervioso central. (Ver figura 1).<sup>7</sup>

Los hallazgos de la RM pueden ser similares a aquellos vistos en la esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, enfermedad de Adamantiades-Behcet, sarcoidosis y enfermedad cerebrovascular.<sup>12</sup> Los criterios en la RM se basan en el tamaño, número, localización y aumento del contraste de las hiperintensidades focales en las secuencias de T2 o en FLAIR. Los pacientes con SAF poseen hiperintensidades difusas en estas secuencias, ubicadas en la sustancia blanca subcortical y por lo general son estáticas.<sup>13</sup>

Sin embargo, se ha demostrado que los ictus y las ICT son los eventos trombóticos que más recurren en estos pacientes, a pesar de manejar INR entre 2 y 3. De hecho se ha postulado que estos regímenes de warfarina solo protegen contra eventos trombóticos venosos.<sup>10</sup> Sin embargo, aún está indicado el tratamiento con

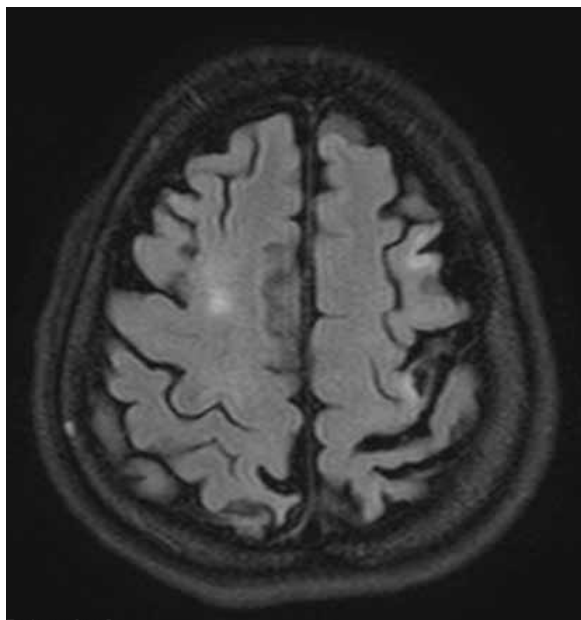


Figura 1. Resonancia Magnética de Cerebro en secuencia FLAIR. Demuestra lesiones isquémicas corticales frontales derechas y una lesión isquémica de sustancia blanca frontal izquierda.

estos fármacos, y se deben emplear de por vida, una vez ocurrido el evento.<sup>16</sup>

En casos de difícil manejo de SAF en SNC, se debe considerar el uso de glucocorticoides en dosis altas por vía intravenosa, asociar ciclofosfamida, transfusiones de plasma o inmunoglobulinas intravenosas. También se ha reportado con éxito el uso de rituximab. Se debe dar control sintomático, como anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos y analgésicos.<sup>7</sup>

Los pacientes que presentan cefalea, problemas de balance y pérdida de memoria, mejoran casi de manera inmediata con el uso de heparina de bajo peso molecular. Esto se descubrió de manera accidental cuando mujeres con SAF cambiaban a heparinas de bajo peso molecular durante el embarazo y mejoraban drásticamente de su sintomatología neurológica durante este periodo.<sup>19</sup>

También se ha descrito en modelos animales, que el tratamiento con aspirina y heparinas de bajo peso molecular, específicamente enoxaparina, disminuye significativamente tanto los niveles de FNT  $\alpha$  como de prostaglandina E.<sup>13</sup>

Por último, el uso de estatinas podría bloquear la activación del endotelio por parte de los AAF, lo que llevaría a un menor depósito de fibrina y menor activación de plaquetas.<sup>14</sup>

## Conclusión

El SAF es una enfermedad de origen autoinmune, genético y ambiental, que requiere de alta sospecha clínica para evitar el subdiagnóstico. Las manifestaciones clínicas vasculares y obstétricas son la marca fundamental para orientarse, así como la presencia de AAF como marcadores diagnósticos si se siguen los criterios de clasificación.

Una vez que se identifica un caso, se debe ofrecer tratamiento adecuado, para evitar complicaciones serias como un SAF catastrófico, con secuelas neurológicas devastadoras, e incluso a la muerte del paciente.



## Contribuciones

Los autores participaron activamente en la atención clínica del caso descrito. EMM y JLCS desarrollaron la revisión del material literario y la redacción del artículo, bajo la tutela, dirección y revisión de MBE.

## Conflictos de interés

Ninguno por declarar.

## Referencias

1. Mayera M et al. Antiphospholipid syndrome and central nervous system. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010; 112: 602–608.
2. Kasper, D, Fauci A, Longo D et al. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Cap. 300. Systemic Lupus Erythematosus. Edición 18. McGraw- Hill. 2012. 1960-68.
3. Rand J. The Antiphospholipid Syndrome. *Annual Reviews Med* 2003; 54: 409-24.
4. Muscal E, Brey RL. Antiphospholipid syndrome and the brain in pediatric and adult patients. *Lupus* 2010; 19: 406.
5. Muscal, E. Brey, RL. Neurologic Manifestations of the antiphospholipid Syndrome: risk assessments and evidence- based medicine. *Int J Clin Pract* 2007; 61(9): 1561-1568.
6. Roper A, Brown R et al. *Principios de Neurología de Adams y Victor*. Novena ed. Cap. 34. Cerebrovascular diseases. McGraw- Hill 2010; 660-747.
7. Cohen D et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ* 2010; 340: 1125-1132.
8. Taraborelli M, Andreoli L, Tincani A. Much More than thrombosis and Pregnancy loss: The antiphospholipid síndrome as a systemic disease. *Clin Rheumatol* 2012; 26: 79- 90.
9. Hughes G. Heparin, antiphospholipid antibodies and the brain. *Lupus* 2012; 21: 1039-1040.
10. Tanne D et al. Interaction of inflammation, thrombosis, aspirin and enoxaparin in CNS experimental antiphospholipid syndrome. *Neurobiol Dis* 2008; 30: 56–64.
11. Arnson Y et al. The Antiphospholipid Syndrome as a Neurological Disease. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40 : 97-108
12. Cervera R et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the CAPS Registry. *J Autoimmun* 2009; 32: 240–5.
13. Derksen R, de Groot PG. Towards evidence-based treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 470.
14. Uthman I, Khamashta M. Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1671–6.
15. Tektonidou M et al. Cognitive Deficits in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2278-84.
16. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *Postgrad Med J* 2008; 84: 127–32.
17. Lim W et al. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome a Systematic Review. *JAMA* 2006; 295(9): 1050-57.
18. Comarmond C, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome: From pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. *Autoimmunity Reviews* 2023; 12: 752- 757.
19. Bot J et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging”. *Radiology* 2002; 223: 4