Compromiso pulmonar en el síndrome antifosfolípido

Luis Carlos Triana Moreno, MD*

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido o síndrome de Hughes se presenta como la asociación entre estado de hipercoagulabilidad y la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos (1 - 3).

Existen diversos anticuerpos antifosfolípidos que se asocian a los fenómenos trombóticos y a otras manifestaciones clínicas (1,4). El anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti B2 glicoproteína I, son los anticuerpos más frecuentemente implicados en el desarrollo de esta entidad (1,3,5).

El síndrome antifosfolípido puede ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y algunas otras enfermedades del tejido conectivo, lo que configuraría el síndrome antifosfolípido secundario, también es posible la presencia de los anticuerpos sin ninguna asociación con enfermedades del colágeno, configurando el síndrome antifosfolípido primario (4, 6, 7).

En esta revisión iniciaremos reconociendo las características clínicas y paraclínicas que caracterizan a este síndrome y posteriormente nos concentraremos en el compromiso a nivel pulmonar.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico la presencia de episodios de trombosis arterial o venosa, que puede ser recurrente, complicaciones del embarazo como pérdidas recurrentes o nacimientos pretérmino (Tabla 1), asociado a la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos permiten definir el diagnóstico. La presencia de uno o más de los factores clínicos y más de uno de los criterios de laboratorio hacen el diagnóstico definitivo (1, 7, 8).

Tabla 1. Criterios y clasificación del síndrome antifosfolípido (3,8).

CLÍNICA

Trombosis.

Uno a más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos que afecte cualquier órgano.

Complicación del embarazo.

Una o más muertes no explicadas de fetos morfológicamente normales después de la semana 10 de gestación;

Uno o más partos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación o;

Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados antes de la semana 10 de gestación.

LABORATORIO

Anticuerpos anticardiolipina.

IgG o IgM con niveles moderados o altos en sangre, en dos o más ocasiones con diferencia de seis semanas.

Anticuerpos contra el anticoagulante lúpico.

Anticuerpos contra el anticoagulante lúpico detectados en sangre en dos o más ocasiones con diferencia de seis semanas.

FISIOPATOGENIA

La causa por la cual los anticuerpos antifosfolípidos inducen trombosis aún no es del todo clara.

Por un lado se plantea la posibilidad que la unión de los anticuerpos al endotelio, al parecer mediada por la B2 glicoproteína I, estimula al endotelio para que active moléculas de adhesión, citokinas y prostaglandinas todas favoreciendo la protombosis (1,9,10).

Por otro lado se plantea que se produzca un daño endotelial mediado por oxidación, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, que son el factor más relacionado con la aterosclerosis, posiblemente puedan ser oxidadas por los antifosfolípidos y de esta manera indirectamente producir el daño endotelial (11,12).

* **Internista – Neumólogo.** Jefe del Departamento de Urgencias. Hospital Universitario de La Samaritana – Bogotá.
Intensivista. UCI Adultos. Hospital Santa Clara – Bogotá.
lctrianam@hotmail.com

Otra posibilidad es que los anticuerpos antifosfolípidos interfieran con la función de las proteínas ligadoras de fosfolípidos, las cuales están relacionadas con la cascada de la coagulación (12,13,14).

También se ha sugerido que los anticuerpos antifosfolípidos reaccionan en algún momento con plaquetas activadas y células apoptóticas, esto es mediado por la B2 Glicoproteína I (13,15).

COMPROMISO PULMONAR EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Una vez revisada la fisiopatología y los criterios clínicos y paraclínicos que constituyen el síndrome antifosfolípido.

Presentaremos ahora las diferentes manifestaciones clínicas asociadas al síndrome antifosfolípido y que afectan el pulmón, algunas de ellas son poco frecuentes.

En la Tabla 2 enumeramos las diversas formas en que el síndrome antifosfolípido afecta al pulmón.

Tabla 2. Compromiso pulmonar en el síndrome antifosfolípido (16,17).

Embolismo pulmonar.
Hipertensión pulmonar.
Trombosis arterial pulmonar.
Hemorragia alveolar.
SDRA.
Fibrosis pulmonar.

EMBOLOMISMO PULMONAR

La manifestación desde el punto de vista pulmonar más frecuente es el embolismo. El origen de este tromboembolismo venoso es la presencia de trombos en los miembros inferiores los cuales se presentan entre el 29 y el 55% de los pacientes con síndrome antifosfolípido (1,17). Aproximadamente el 50% de estos pacientes desarrollan el tromboembolismo

pulmonar (18,19).

La enfermedad tromboembólica pulmonar recurrente o crónica la cual es producida por fenómenos de embolia pulmonar a repetición y que es desencadenante de hipertensión pulmonar secundaria es también causada algunas veces por la presencia de anticuerpos antifosfolípido, se ha encontrado que un 10 a 20% de los pacientes con enfermedad tromboembólica crónica tienen sangre anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina (20, 21)

Para fines estrictamente prácticos dentro del estudio del perfil trombofílico en un paciente con enfermedad tromboembólica pulmonar aguda o crónica hay que tener en cuenta el síndrome antifosfolípido.

Desde el punto de vista de la terapéutica el tratamiento es la anticoagulación plena oral a largo plazo, logrando mantener el INR entre 2 y 3 (21, 22).

HIPERTENSIÓN PULMONAR

La presencia de hipertensión pulmonar asociada a anticuerpos antifosfolípido oscila entre el 1.5 y el 5 % (23,24).

El tromboembolismo pulmonar crónico o recurrente es la causa más frecuente de hipertensión pulmonar asociada al síndrome antifosfolípido. Como ya se mencionó anteriormente el 10 al 20% de los pacientes con tromboembolismo pulmonar recurrente presentan los anticuerpos (21, 23).

En cuanto a otro papel de los anticuerpos antifosfolípidos en la génesis de la hipertensión pulmonar, es posible que fenómenos de trombosis *in situ*, o alteración del equilibrio tromboxano/ prostaciclina, o directamente daño sobre el endotelio, podría dar lugar a fenómenos de remodelación endotelial y favorecimiento de la síntesis de sustancias potentes vasoconstrictoras como la endotelina 1(25, 26). Es por ello que en algunas circunstancias, especialmente en pacientes con LES pueden desarrollar hipertensión pulmonar, sin el hallazgo de enfermedad tromboembólica venosa (27, 28).

Desde el punto de vista terapéutico en estos pacientes, la anticoagulación plena vía oral por largo tiempo, es necesaria para prevenir trombosis de novo.

Otras terapias alternativas como el filtro de vena cava inferior, la tromboendarectomía y el uso de sustancias vasodilatadoras dependen de cada paciente (27).

El pronóstico de un paciente con hipertensión pulmonar y síndrome antifosfolípido no es bueno a largo plazo (28).

TROMBOSIS ARTERIAL PULMONAR

Este es un fenómeno poco frecuente en los pacientes con síndrome antifosfolípido, poca casuística existe al respecto.

Desde el punto de vista clínico los pacientes han sido pacientes con síndrome antifosfolípido primario que desarrollan hipertensión pulmonar y que en la angiografía pulmonar se observa compromiso de las arterias pulmonares, desde las principales hasta las lobulares, mostrando un patrón de obstrucción completa o parcial (29, 30).

En estos casos sumado al tratamiento de anticoagulación plena, podría requerir una tromboendarectomía, sin embargo, corriendo el riesgo de la isquemia reperfusion del pulmón afectado (30).

HEMORRAGIA ALVEOLAR

Realmente en el contexto del LES la presencia de hemorragia alveolar ocurre en un 10% de los pacientes que padecen la enfermedad, cuando se presenta realmente es catastrófica, con una mortalidad que se acerca al 50%, los anticuerpos antinucleares están presentes en el 99% de estos pacientes (31).

La vasculitis necrotizante de pequeños vasos, sumado a la capilaritis son los hallazgos fundamentales en la histopatología. Los depósitos granulares de Ig G ó C3 se encuentran hasta en el 50% de estos casos (31, 32).

La minoría de los pacientes con LES y hemorragia alveolar presentan los anticuerpos antifosfolípidos (33). Cuando se presenta, puede cursar con disnea progresiva asociado a fiebre o falla respiratoria severa.

Howe y cols. fueron los primeros en describir un paciente con hemorragia alveolar y anticoagulante lúpico (34). Otros pocos casos se han descrito en pacientes con anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, histopatológicamente representados por capilaritis.

En el contexto del síndrome antifosfolípido catastrófico (35), un cuadro que ocurre en la minoría de los pacientes con el síndrome antifosfolípido, en el cual se presenta un cuadro devastador agudo; caracterizado por múltiples y simultáneas oclusiones vasculares, resultando la mayoría de las veces en la muerte (35), la hemorragia alveolar puede ser la expresión clínica de este cuadro y es producido por una microangiopatía trombótica (36).

Para el diagnóstico además de los elementos clínicos, la Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax muestra patrón de vidrio esmerilado, el Lavado Bronquioloalveolar (BAL) evidencia los macrófagos cargados de hemosiderina, en la biopsia pulmonar se descartan otros diagnósticos.

Desde el punto de vista terapéutico la inmunosupresión con corticoesteroides o ciclofosfamida es el tratamiento.

SDRA

El SDRA es una rara complicación en el contexto del síndrome antifosfolípido, pocos casos han sido reportados hasta la actualidad (37).

Desde el punto de vista clínico el síndrome antifosfolípido catastrófico en el cual la trombosis aguda microangiopática desencadena el compromiso multisistémico, siendo el pulmón el segundo órgano más afectado después del riñón (66% de los pacientes) (35). El SDRA puede ser la manifestación clínica de esta forma de presentación, la mortalidad en el cuadro catastrófico está cercana al 50%, causándose la muerte por falla multiorgánica.

Las infecciones, procedimientos quirúrgicos, suspensión del tratamiento anticoagulante y el uso de algunos medicamentos como los anticonceptivos hormonales son los potenciales iniciadores de este cuadro clínico (35).

El mecanismo que genera el SDRA en el síndrome antifosfolípido catastrófico no es del todo claro, se

piensa que un aumento en la presión hidrostática secundaria a la oclusión trombótica pudiera generar exudación desde el endotelio hasta el alveolo desencadenando el SDRA. Además la microtrombosis pulmonar puede producir lesión del lecho vascular produciendo un aumento de la permeabilidad capilar y exudación de proteínas al alvéolo (38).

Histopatológicamente los pocos casos que se han descrito, evidencian extensa trombosis de los pequeños vasos, incluyendo también hemorragia intersticial y alveolar, en pulmones sin evidencia de vasculitis, siendo compatible con SDRA (38, 39).

La terapéutica se basa en los pocos reportes de casos existentes. La inmunosupresión con corticoides, sumado a la anticoagulación, y en algunos casos el uso de plasmaféresis o inmunoglobulinas serían las herramientas terapéuticas (39).

FIBROSIS PULMONAR

Reportes de casos aislados de alveolitis fibrosante en el síndrome antifosfolípido existen (40). Uno de ellos muestra a un hombre con síndrome antifosfolípido primario e infiltrados pulmonares progresivos en cuya biopsia se presentó alveolitis fibrosante y fibrosis (40).

Sin embargo, el verdadero papel fisiopatológico de el síndrome antifosfolípido está por dilucidarse.

Estos reportes de casos podrían corresponder a la presencia de dos enfermedades autoinmunes al tiempo y no tener ninguna relación de causalidad.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones más frecuentes a nivel pulmonar relacionadas con el síndrome antifosfolípido, son el embolismo pulmonar agudo y la hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar recurrente.

Las otras manifestaciones como lo son la hemorragia alveolar y el SDRA son más raras, sin embargo, hay que tenerlas en cuenta, sobre todo si se trata del síndrome antifosfolípido catastrófico.

En general el médico, en especial el Internista y el Neumólogo, debe estar familiarizado con el diag-

nóstico claro del síndrome, y siempre estar alerta a la presentación de estas potenciales complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamashata MA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Op Rheumatol* 1995; 7: 389-94.
2. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:285-6.
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 1309-11.
4. Roubey RAS. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1444-54.
5. Kamashata MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
6. Muñoz-Rodríguez FJ, Font H, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Espinosa G, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29:182-90.
7. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752-63.
8. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Sharrer I. Criteria for diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74:1185-90.
9. Ames PRJ. Antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic erythematosis: a unifying 'membrana stress syndrome' hypothesis. *Lupus* 1994; 371-2.
10. Vaarala O, Aljthan G, Jauhainem M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised low density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993; 341:923-5.
11. Rand JH, Wu XX, Andree HAM, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome – a possible thrombotic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337:1327.
12. Krnic- Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157:2101-8.
13. Merckel PA, Chang YC, Pierangeli SS, Conwery K, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of pa-

- tients with connective tissue diseases. *Am J Med* 1996; 101: 576-83.
14. Lockshin MD. Answers to the antiphospholipid antibody syndrome? *N Engl J Med* 1995; 332:1025-27.
 15. Devine DV, Bridgen ML. The antiphospholipid syndrome. *Postgrad Med* 1996; 99:105-22.
 16. Espinosa G, Cervera R, Font J. El pulmón en el síndrome antifosfolípido. *Arch Bronconeumol* 2002; 38:27-32.
 17. Hillerdal G. The lung physician and the antiphospholipid syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10:511-2.
 18. Vianna JL, Kamashata MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.
 19. Brucato A, Baudo F, Barberis M, Redaelli R, Casadei G, Allegrì F, et al. Pulmonary hypertension secondary to thrombosis of the pulmonary vessels in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *J Reumatol* 1994; 21:942-44.
 20. Ginsberg JS, Wells PS, Brill Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Jhonston M, Stevens P, Hirsh J. Antiphospholipid Antibodies and Venous Thromboembolism. *Blood* 1995; 86:3685-91.
 21. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, et al.: Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999; 38:543-66.
 22. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000;160:159-64.
 23. Auger WR, Permpikul P, Moser KM, et al. Lupus anticoagulant, heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A preliminary report. *Am J Med* 1995; 99:392-96.
 24. Wolf M, Boyer-Neuman C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15:395-99.
 25. Fedullo P, Auger WR, Channick RN, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clinics in Chest Medicine* 2001; 22: 561-81.
 26. Atsumi T, Khamashata MA, Haworth RS, Brooks G, Amengual O, Ichikawa K, et al. Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a pathogenic role of endothelin 1. *Arthritis Rheum* 1998; 41:800-7.
 27. Ando M, Takamoto S, Okita Y, Matsukawa R, Nakanishi N, Kyotani S, et al. Operation for chronic pulmonary thromboembolism accompanied by thrombophilia in 8 patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1919-24.
 28. Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases with continuous IV epoprostenol (prostacyclin). *Chest* 1998; 114:80-2.
 29. Anderson EN, Ali MR. The lupus anticoagulant, pulmonary thromboembolism and fatal pulmonary hypertension. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:760-3.
 30. Sompraadeekul S, Fedullo PF, Kerr KM, et al. The role pulmonary angiography in the preoperative assessment of patients with thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:A456.
 31. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Tercera edición. Mc Graw Hill; 1998:1193-1210.
 32. Orens J, Martinez FJ, Lynch JP III.: Pulmonary Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:159-93.
 33. Gertner E. Diffuse alveolar hemorrhage in the antiphospholipid syndrome: spectrum of disease and treatment. *J Rheumatol* 1999; 26:805-7.
 34. Howe HS, Boey ML, Fong KY, Feng PH. Pulmonary hemorrhage, pulmonary infarction, and the lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:869-72.
 35. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:195-207.
 36. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med* 1998;104:381-5.
 37. Kerr JE, Poe R, Kramer Z. Antiphospholipid antibody syndrome presenting as a refractory noninflammatory pulmonary vasculopathy. *Chest* 1997; 112:1707-10.
 38. Argento A, DiBenedetto RJ. ARDS and adrenal insufficiency associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Chest* 1998;113:1136-8.
 39. Wiederman FJ, Mayr A, Schobersberger W, Knotzer H, Sepp N, Rieger M, et al. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intern Med* 2000; 247:723-30.
 40. Savin H, Hoberman M, Kott E, Lishner M, Kitay Y, Kidron D, et al. Fibrosing alveolitis associated with primary antiphospholipid antibodies. *J Reumatol* 1994; 33: 977-80.