

Síndrome antifosfolípido: mayoría de edad (1983-2001)

El síndrome antifosfolípido (SAF), conocido inicialmente como síndrome anticardiolipina y caracterizado por el desarrollo de fenómenos trombóticos, tanto arteriales como venosos, abortos y muertes fetales de repetición, así como trombocitopenia, junto a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), fue descrito originalmente por Hughes en un editorial publicado en la revista *British Medical Journal* en 1983. Acabamos de celebrar su 18.º aniversario y, por tanto, su mayoría de edad. Éste parece un buen momento para recapitular lo que conocemos sobre este síndrome y destacar hacia dónde se dirigen las investigaciones actuales.

No cabe duda que el SAF ha entrado ampliamente en la práctica médica. Una característica destacable es que, aunque su descripción inicial se produjo en los campos de la medicina interna y de la reumatología (fundamentalmente debido a su frecuente asociación con el lupus eritematoso sistémico), su amplio abanico de manifestaciones clínicas lo ha llevado a introducirse en la práctica totalidad de las especialidades médicas, quirúrgicas y medicoquirúrgicas.

Los abortos y muertes fetales de repetición son una manifestación central de este síndrome y han hecho de los obstetras, ginecólogos y pediatras perinatólogos algunos de los principales especialistas en esta patología. Los accidentes cerebrovasculares tienen en el SAF una de sus causas principales en los individuos menores de 50 años; ello, así como la presencia ocasional en el SAF de otras manifestaciones neurológicas, como demencia vascular, epilepsia, corea, mielopatía transversa e incluso migraña, hacen de los neurólogos otros especialistas ciertamente interesados en el síndrome. La afección pulmonar, principalmente en forma de embolia pulmonar, pero también como hipertensión pulmonar, hemorragia alveolar o síndrome disneico agudo del adulto, han motivado el interés de muchos neumólogos. La cardiopatía isquémica y, sobre todo, las lesiones valvulares cardíacas han seducido a muchos cardiólogos para su estudio.

Los hematólogos descubrieron en la década de los cincuenta el fenómeno paradójico del alargamiento del tiempo de coagulación en pacientes lúpicos que no presentaban hemorragias y que entonces denominaron «anticoagulante lúpico». Con los años, se comprobó

que este fenómeno se asociaba a trombosis y que también aparecía en pacientes que no estaban afectados de lupus, por lo que su nombre es doblemente incorrecto. Ahora sabemos que este fenómeno es debido a la presencia de AAF y constituye, junto a los anticuerpos anticardiolipina, uno de los marcadores diagnósticos del SAF. También los hematólogos pueden diagnosticar actualmente de SAF a muchos pacientes catalogados previamente como afectados de púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria e incluso anemia hemolítica microangiopática (púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico).

Los especialistas en medicina intensiva pueden encontrarse con pacientes que presentan un cuadro trombótico multisistémico, caracterizado frecuentemente por afección neurológica grave (coma, estatus epiléptico), disnea aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y mortalidad superior al 50%, que ha recibido el nombre de SAF catastrófico. Tampoco es infrecuente el diagnóstico de SAF tras el hallazgo de microangiopatía trombótica renal por parte de los nefrólogos, de trombosis retiniana por los oftalmólogos, de insuficiencia suprarrenal secundaria a trombosis venosa de las suprarrenales por los endocrinólogos, de hiperplasia nodular regenerativa hepática por los hepatólogos, de hipoacusia por alteración de la microcirculación ótica diagnosticada por los otorrinolaringólogos, e incluso de isquemia intestinal por trombosis mesentérica en el curso de una laparotomía urgente realizada por los cirujanos, por citar sólo algunos ejemplos representativos. Algunas estimaciones indican que la incidencia del SAF sería de aproximadamente 5 casos nuevos por 100.000 habitantes y año, y su prevalencia de unos 40 casos por 100.000 habitantes. No obstante, muchos casos permanecen todavía sin diagnosticar y ésa podría ser la situación, por ejemplo, de muchos pacientes que fallecen por el denominado «síndrome de la clase turista» (tromboembolias pulmonares tras largos viajes en avión).

En estos 18 años también se ha avanzado en el conocimiento del tratamiento más idóneo para el SAF. Aunque su naturaleza autoinmunitaria hizo pensar inicialmente que su tratamiento debería basarse en el uso de fármacos inmunodepresores, en la actualidad está bien definido que el tratamiento de las trombosis (y la profi-

laxis secundaria de nuevos fenómenos trombóticos) debe efectuarse con anticoagulantes. Existe controversia, en cambio, sobre cuál debe ser el grado de anticoagulación, medido por el INR (*international normalized ratio*), así como sobre la duración del tratamiento. Aunque algunos autores postulan que se debería mantener un INR elevado (entre 3 y 4), ello conlleva un riesgo alto de hemorragia, por lo que algunas guías actuales aconsejan mantener el INR alrededor de 2,5 (entre 2 y 3). Por lo que respecta a la duración, ésta debería ser indefinida, aunque en algunos casos seleccionados (trombosis venosas distales, tromboflebitis superficiales) podría plantearse la interrupción de la anticoagulación tras 1-2 años sin presentar recurrencia de fenómenos trombóticos. Para la profilaxis primaria de tales fenómenos, todavía no existen estudios concluyentes, pero parece recomendable el uso de aspirina a dosis de antiagregación plaquetaria.

Para el tratamiento de las mujeres con AAF y antecedentes de abortos y muertes fetales de repetición se han ensayado diversas pautas terapéuticas. Sin embargo, la simple administración durante el embarazo de dosis bajas de aspirina (75-125 mg/día; preferiblemente iniciando las tomas ya antes de la concepción) y/o heparina subcutánea a dosis profilácticas han demostrado ser eficaces en la mayoría de los casos y sin efectos indeseables importantes. Así, algunos centros han referido pasar de una mortalidad embrionaria y fetal del 90% en las pacientes con SAF a una supervivencia de aproximadamente el 70-90% tras la administración de estos fármacos. Para el restante 10-30% de las pacientes que continúan presentando abortos y muertes fetales estaría indicado ensayar pautas con heparina subcutánea a dosis terapéuticas, dosis bajas de corticoides o incluso inmunoglobulinas intravenosas en emboladas mensuales desde el inicio del embarazo. Junto con estas medidas farmacológicas, es absolutamente imprescindible extremar la vigilancia obstétrica («embarazo de alto riesgo») y practicar eco-Doppler de la circulación umbilical con inducción del parto o realización de cesárea si aparecen signos de oclusión de la arteria umbilical o de sufrimiento fetal.

Por lo que respecta al tratamiento de la trombocitopenia, aunque generalmente no acostumbra ser intensa (suele oscilar entre 80.000-120.000 plaquetas/ml), en los casos en que la cifra de plaquetas descienda por debajo de 50.000/ml se recomienda la administración de corticoides. También se recomienda su uso si las plaquetas están por debajo de 100.000/ml y se asocia una trombosis que requiere anticoagulación. Otras alternativas son las inmunoglobulinas endovenosas o incluso la esplenectomía.

La experiencia acumulada tras la publicación de más de un centenar de casos con SAF catastrófico permite aconsejar, cuando se sospecha esta grave situación, la

instauración temprana de recambios plasmáticos, junto con la anticoagulación intensa y la administración de dosis elevadas de esteroides, para frenar los fenómenos inflamatorios asociados. En cambio, la inmunosupresión no parece dar resultados satisfactorios en estos pacientes.

En los últimos años también ha cambiado notoriamente el conocimiento disponible sobre la patogenia de este síndrome. El descubrimiento a principios de la pasada década de que los AAF requerían la presencia de cofactores proteicos para desarrollar su acción desencadenó el descubrimiento de varias proteínas que podían efectuar dicha función. Entre ellas, la β -2-glucoproteína I o apolipoproteína H es la que ha demostrado ser el principal cofactor de los anticuerpos anticardiolipina. Se trata de una proteína que contiene un componente fosfolípido en su estructura y que posee una potente acción anticoagulante y de antiagregación plaquetaria. Otras proteínas, como la protrombina, la aneoxina V, las proteínas C y S, la trombomodulina, la lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada, etc. podrían ser también en algunos casos cofactores de los AAF. Precisamente, la existencia de anticuerpos frente a la LDL oxidada podría ser un nexo entre el SAF y la arteriosclerosis, como algunos estudios experimentales parecen indicar.

Otro campo en el que se han producido grandes avances es en la inducción experimental de SAF en ratones. Diversos grupos han logrado reproducir la enfermedad mediante la administración de anticuerpos anticardiolipina y de anticuerpos anti- β -2-glucoproteína I. Estos estudios experimentales también han permitido postular la hipótesis sobre una posible etiología infecciosa para este síndrome. Así, recientemente se ha comprobado que algunas secuencias peptídicas de bacterias habituales en el medio ambiente son idénticas a porciones de la β -2-glucoproteína I y pueden inducir experimentalmente un SAF. Ello explicaría la observación bastante frecuente del desencadenamiento de un SAF catastrófico precisamente tras infecciones muchas veces banales.

El estudio del SAF ha entrado en el siglo XXI con pleno vigor y con cientos de investigadores en todo el mundo intentando resolver los múltiples enigmas que aún esconde; como prueba, la realización bianual de congresos internacionales monográficos que ya acogen a más de 500 participantes en las últimas ediciones. Los estudios experimentales, así como la próxima introducción de nuevos fármacos anticoagulantes o quizá el uso de otras terapias bien diferentes (¿antibióticos?), probablemente cambiarán en los próximos años nuestra percepción de este síndrome.

Ricard Cervera

Servicio de Enfermedades Autoinmunitarias.
Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia.
Hospital Clínic. Barcelona.

Bibliografía general

- Asherson RA, Cervera R. The antiphospholipid syndrome: a syndrome in evolution. *Ann Rheum Dis* 1992;51:147-50.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shaznfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:355-77.
- Asherson RA, Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome -Molecular mimicry? *J Rheumatol* 2000;27:12-4.
- Bakimer R, Fishman P, Blank M, Sredni B, Djaldetti M, Shoenfeld Y. Induction of experimental antiphospholipid syndrome in mice by immunization with human monoclonal anticardiolipin antibody (H-3). *J Clin Invest* 1992;89:1558-63.
- Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta-2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2002;109:797-804.
- Carmona F, Font J, Azulay M, Creus M, Fàbregues F, Cervera R, et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:274-9.
- Galli M, Confurius P, Maassen C, Hemker HC, De Baets MH, Van Breda-Vriesman PJ, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335:1544-7.
- Gharavi E, Cucurull E, Tang H, Celli CM, Wilson WA, Gharavi AE. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with viral peptides. *Lupus* 1999;8:449-55.
- Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *BMJ* 1983;287:1088-9.
- Muñoz-Rodríguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tàssies D, Espinosa G, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:182-90.
- Muñoz-Rodríguez FJ, Reverter JC, Font J, Tàssies D, Cervera R, Espinosa G, et al. Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 2000;85:632-7.