

CASOS CLINICOS

Síndrome antifosfolípido y trombosis de accesos vasculares para hemodiálisis

G. de Arriba, F. García Martín, T. Carrascosa*, E. Martín Escobar, J. Val*, R. de Miguel** y F. Saiz

Unidad de Nefrología (Servicio de Medicina Interna), * Servicios de Hematología y ** Cirugía General. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de cincuenta y tres años con insuficiencia renal crónica secundaria a tuberculosis renal e incluida en programa de hemodiálisis periódicas, con trombosis repetidas de fístulas arteriovenosas. Como factor predisponente encontramos la presencia de anticuerpos anticardiolipina. Se analiza la evolución de la paciente después de tratamiento con esteroides y anticoagulantes.

Palabras clave: **Síndrome antifosfolípido. Trombosis vasculares. Hemodiálisis.**

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND VASCULAR ACCESS THROMBOSIS

SUMMARY

We studied a 53 year-old woman with chronic renal failure due to renal tuberculosis. She was treated with periodic hemodialysis, and suffered repeated thrombosis of arteriovenous fistulas. As predisposing factor we found antibodies IgG anticardiolipin. We studied the patient's outcome after treatment with steroids and anticoagulants.

Key words: **Antiphospholipid syndrome. Vascular thrombosis. Hemodialysis.**

Introducción

Las trombosis de las fístulas arteriovenosas son, desgraciadamente, frecuentes en los pacientes sometidos a hemodiálisis. En general, están relacionadas con técnica inadecuada en la colocación de las agujas, hipotensión o presencia de alteraciones anatómicas en la sutura o a nivel de la vena (estenosis, bucles, etc.). En algunas ocasiones, sin embargo,

pueden deberse a situaciones de hipercoagulabilidad¹. En los últimos años se ha prestado especial interés a los estados hipercoagulables ocasionados por la existencia de anticuerpos frente a determinados fosfolípidos que se han englobado dentro del síndrome antifosfolípido (APL)²⁻⁴. Este síndrome se puede acompañar de trombosis venosa y arterial, trombocitopenia, anemia hemolítica, abortos de repetición, úlceras en piernas y livedo reticularis²⁻⁴. Aunque se ha descrito asociado a lupus eritematoso sistémico⁵, también puede asociarse a neoplasias, fármacos e infecciones^{6, 7}. Incluso se ha postulado que podría existir como un síndrome APL primario no asociado a otras enfermedades^{6, 8}.

Presentamos una paciente en tratamiento con hemodiálisis periódicas con trombosis repetidas precoces de varias fístulas arteriovenosas portadora de anticuerpos APL, y concretamente anticuerpos anticardiolipina (anti-CL).

Recibido: 29-I-1990.
Aceptado: 1-III-1990.

Correspondencia: Dr. Gabriel de Arriba.
Unidad de Nefrología.
Hospital Virgen de la Luz.
Ctra. de Madrid, s/n.
16002 Cuenca.

Caso clínico

Se trata de una mujer de cincuenta y tres años, diagnosticada en marzo de 1989 de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a tuberculosis renal. Entre sus antecedentes cabe señalar un aborto precoz a los veinticinco años, con tres embarazos y partos normales, pero sin historia de fenómenos trombóticos.

En la analítica destacaba anemia normocítica y normocrómica con hemoglobina de 9,7 g/dl y hematócrito del 30 %; recuento de plaquetas, 242.000/ml; velocidad de sedimentación de 114 a la primera hora; tiempo de protrombina (TP) de 12,1" (control, 12,3"), y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) de 34,4" (control, 34,6"). Entre los datos bioquímicos: creatinina sérica de 6 mg/dl, urea de 195 mg/dl y aclaramiento de creatinina de 7 ml/min/1,73 m² de superficie corporal. Las proteínas totales eran de 6,2 g/dl, con albúmina de 3,5 g/dl y espectro electroforético normal. Inmunoglobulinas: IgG, 1.410 mg/dl; IgA, 168 mg/dl, e IgM, 83 mg/dl. C₃ y C₄ normales (113 y 37 mg/dl, respectivamente). El HBsAg, anti-HIV, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti-DNA y anti-ENA fueron negativos. El VDRL fue positivo (título 1:2), y los anticuerpos IgG e IgM antitreponema pallidum por inmunofluorescencia indirecta (FTA-ABS), negativos.

Se realizó una fístula radiocefálica izquierda en abril de 1989, con trombosis precoz; en un intento de reconstrucción se objetivaron trombos a nivel de la vena en un segmento alejado de la anastomosis, que se eliminaron con catéter de Fogarty. No obstante, la fístula se trombosó de nuevo. Unos días después, una nueva fístula en muñeca derecha sufrió, asimismo, una trombosis precoz. Por este motivo se determinaron, mediante enzimo-inmunoanálisis, anticuerpos IgG anti-CL, que fueron positivos (17 U/ml).

En mayo de 1989 se realizó fístula arteriovenosa a nivel de codo izquierdo lateroterminal húmero-intermediaria, añadiendo al tratamiento heparina a dosis terapéuticas; aunque inicialmente la fístula funcionó bien, se trombosó a las pocas horas.

En octubre de 1989 se inicia tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día). Después de una semana de tratamiento, el título de anticuerpos IgG anti-CL había disminuido (13,5 U/ml) y en la analítica tenía un TP de 12,5" (control de 12,7") y un TTPA de 34,4" (control de 31,7"). Se realizó fístula arteriovenosa terminolateral cefálica-humeral en codo derecho con buen soplo y thrill iniciales. Además se utilizó heparinización y posteriormente anticoagulación por vía oral con dicumarínicos, reduciéndose la dosis de prednisona progresivamente hasta una dosis de mantenimiento de 30 mg/día. Después de tres meses de tratamiento se objetivó negativización de los anticuerpos IgG anti-CL, continuando la fístula arteriovenosa normofuncionante.

Discusión

Los anticuerpos APL constituyen un grupo de inmunoglobulinas de clase IgG, IgA o IgM dirigidas contra fosfolípidos predominantemente de carga negativa. Dentro del amplio grupo de anticuerpos APL se han descrito anticuerpos anti-CL y frente a otros fosfolípidos (como fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, fosfatidiletanolamina y fosfatidilcolina)^{2, 6, 9}. Estas inmunoglobulinas serían responsables de la serología lúpica falsamente positiva y del anticoagulante lúpico (AL). El AL es un anticuerpo que prolonga los test de coagulación fosfolípidodependientes por interacción con el fosfolípido del complejo protrombinasa; se puede sospechar su existencia por producir un alargamiento del TTPA. El AL puede asociarse a la presencia de anticuerpos anti-CL, pero esto a veces (como en nuestra paciente) no ocurre.

En nuestra enferma existía un VDRL positivo con FTA negativo, hecho que sugiere la presencia de anticuerpos APL. En concreto, encontramos la presencia de anticuerpos anti-CL sin evidencia de AL *in vitro*. Se puede involucrar como causa de las trombosis de las fístulas a los anticuerpos APL, ya que al negativizarse éstos la fístula del codo derecho funcionó adecuadamente.

El mecanismo de la trombogénesis inducida por los anticuerpos APL es desconocido. Se ha referido que los anticuerpos APL son capaces de unirse a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, originando así el inicio de la trombosis¹⁰. También se ha sugerido que podrían reaccionar con los fosfolípidos endoteliales y predisponer a la trombosis directamente o inhibiendo la síntesis de PGI₂¹¹. Finalmente, se han propuesto otros posibles mecanismos, como déficit de proteína C por inhibición de la trombomodulina, disminución del activador del plasminógeno, inhibición de la precalicreína, inhibición de la actividad de la antitrombina III, unión al factor activador de las plaquetas (PAF), etc.⁶.

El conocer si la presencia de anticuerpos anti-CL podría ser expresión de un síndrome APL primario o secundario es especialmente difícil en esta enferma. En primer lugar, se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-CL en enfermedades infecciosas y concretamente en la tuberculosis. En un estudio de Santiago y cols.⁷ aparecieron anticuerpos anti-CL en el 53 % de los pacientes con tuberculosis, aunque en ninguno existieron episodios trombóticos, y por eso se postula que pueden no tener papel patogénico alguno. Por otro lado, se ha observado una elevada incidencia de AL en pacientes en hemodiálisis¹²; no obstante, no está claramente definida la incidencia de anticuerpos anti-CL en pacientes con insuficiencia renal crónica o sometidos a hemodiálisis. En definitiva, aunque teóricamente

podría tratarse de un síndrome APL secundario, esta hipótesis es difícil de demostrar en nuestro caso.

El tratamiento del síndrome por anticuerpos APL está muy debatido en la actualidad. Se ha postulado la utilización de antiagregantes plaquetarios (dipiridamol o aspirina), anticoagulación con dicumarínicos, esteroides, citostáticos e incluso plasmaféresis^{2, 13}.

Desde un punto de vista patogénico, los esteroides podrían disminuir la síntesis de estos anticuerpos. De hecho se ha sugerido, en estudios no controlados en mujeres con abortos de repetición, que el tratamiento con prednisona y aspirina durante el embarazo puede mejorar la evolución del mismo^{14, 15}. En el caso de trombosis se ha recomendado tratamiento con anticoagulantes orales¹³. La utilización de citostáticos y de la plasmaféresis no está claramente definida¹³.

En nuestra paciente, el tratamiento previo a la realización de la fístula con prednisona durante una semana descendió el título de anticuerpos anti-CL (de 17 a 13,5 U/ml). Además, se utilizó heparina y posteriormente dicumarínicos, reduciéndose progresivamente las dosis de prednisona. A los tres meses los anti-CL habían desaparecido y la fístula arteriovenosa funcionaba adecuadamente.

En conclusión, se debe investigar la posible presencia de anticuerpos APL ante todo paciente con trombosis repetidas de fístulas arteriovenosas de causa desconocida o no evidente. Incluso en algunas ocasiones la ausencia de AL no descarta la posible existencia de otros anticuerpos APL, y se debe intentar determinar los anticuerpos específicos. Finalmente, si se confirma la presencia de anticuerpos APL, aconsejamos realizar un tratamiento con esteroides antes de la realización de la fístula, así como utilizar, si es posible, anticoagulación prolongada.

Bibliografía

1. Golding AL: Complications of vascular access for chronic hemodialysis. En Nissenson AR y Fine RN, eds. *Dialysis therapy*. Philadelphia. Editorial Hanley and Belfus, 1986, pp. 9-13.
2. Barquinero J y Ordi J: Anticuerpos antifosfolípido. *Med Clin* 88:455-458, 1987.
3. Harris EN, Gharavi AE y Hughes GRV: Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 11:591-609, 1985.
4. Parke AL: Antiphospholipid antibody syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 15:275-286, 1989.
5. Sturfelt G, Nived O, Norberg R, Thorstensson R y Krook K: Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 30:382-388, 1987.
6. Ordi J y Barquinero J: Síndrome antifosfolípido primario. *Med Clin* 93:581-587, 1989.
7. Santiago MB, Cossermelli W, Tuma MF, Pinto MN y Oliveira RM: Anticardiolipin antibodies in patients with infectious diseases. *Clin Rheumatol* 8:23-28, 1989.
8. Mackworth-Young CG, Loizou S y Walport MJ: Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis* 48:362-367, 1989.
9. Meyer O, Cyna L, Bourgeois P, Kahn MF y Ryckewaert A: Profile and cross-reactivities of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and syphilis. *Clin Rheumatol* 6:369-377, 1987.
10. Khamashta MA, Harris EN, Gharavi AE, Derue G, Gil A, Vázquez JJ y Hughes GR: Immune mediated mechanism for thrombosis: antiphospholipid antibody binding to platelet membranes. *Ann Rheum Dis* 47:849-854, 1988.
11. Carreras LO y Vermeylen JC: Lupus anticoagulant and thrombosis. Possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 48:38-40, 1982.
12. Quereda C, Pardo A, Lamas S, Orofino L, García-Avelló A, Marcén R, Teruel JL y Ortuño J: Lupus-like *in vitro* anticoagulant activity in end-stage renal disease. *Nephron* 49:39-44, 1988.
13. Harris EN, Asherson RA y Hughes GR: Antiphospholipid antibodies - autoantibodies with a difference. *Annu Rev Med* 39:261-271, 1988.
14. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ y Liggins GC: Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1:1361-1363, 1983.
15. Branch DW, Scott JR, Kochenour NK y Hershgold E: Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 313:1322-1326, 1985.