

## CONTROVERSIAS EN NEFROLOGIA

# Manejo del síndrome antifosfolípido

M. J. Amerigó\* y J. C. Rodríguez Pérez

Servicios de Medicina Interna\* y Nefrología del Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

### Introducción

Los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos adquiridos que se encuentran, característicamente, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) u otras enfermedades autoinmunes, si bien se han descrito en varias entidades: infecciones, neoplasias, etcétera<sup>1-9</sup>.

Su detección se efectúa, clásicamente, mediante diversas técnicas: anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (ACA), fundamentalmente<sup>4,6,9</sup>.

El desarrollo de las técnicas de detección de estos anticuerpos y la accesibilidad a las mismas han dado lugar en los últimos tiempos a una proliferación de comunicaciones en la literatura médica al respecto.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que la presencia de AL y ACA (especialmente IgG) está fuertemente asociada a diversas manifestaciones clínicas: trombosis arteriales y/o venosas, abortos recurrentes y trombocitopenia<sup>4,10-24</sup>, las cuales constituirían el llamado síndrome antifosfolipídico, bien asociado a LES, bien «primario» en el caso de no coincidir con enfermedad autoinmune definida<sup>3,25-28</sup>.

Sin embargo, aunque esta asociación parece clara, existen muchas preguntas por responder tanto en lo referente a los criterios diagnósticos de inclusión en el síndrome como en el significado de la positividad de dichos anticuerpos en pacientes sin las referidas manifestaciones clínicas.

### Anticuerpos antifosfolipidos y afectación renal

Son escasas las publicaciones que existen sobre la relación de los anticuerpos antifosfolipídicos y la afectación renal, y en ellas los resultados obtenidos han sido contradictorios.

Ramdane y cols.<sup>29</sup> describe un paciente con tromboflebitis recurrente, trombos auriculares, isquemia cortical renal documentada por tomografía axial computarizada (TAC) portador de AL y ACA. La biopsia renal mostró isquemia glomerular y fibrosis intersticial. Tras tratamiento

con anticoagulantes y esteroides desapareció el AL y se normalizó la función renal, persistiendo los ACA.

Kleinknecht y cols.<sup>30</sup> describen cinco pacientes con AL y afectación renal. Dos con insuficiencia renal y proteinuria, uno de ellos con isquemia renal documentada con TAC. En la biopsia renal se objetivó isquemia glomerular y/o trombosis y/o fibrosis de vasos intrarrenales. Tras tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores desapareció el AL pero persistieron los ACA. Dos pacientes recibieron anticoagulación oral prolongadamente, recurriendo los episodios de trombosis tras su supresión. Este estudio sugiere que el AL se puede asociar con afectación vascular renal importante en ausencia de lesiones glomerulares proliferativas y que la anticoagulación oral continuada pudiera ser beneficiosa en este tipo de pacientes.

En un trabajo reciente, Kincaid-Smith y cols.<sup>31</sup> describen 12 mujeres con AL a las que se realizan 22 biopsias renales en el posparto inmediato. Los datos histológicos eran superponibles; presentaban trombos de fibrina en glomérulos y arteriolas, y dobles contornos en paredes de capilares glomerulares, característicos de microangiopatía trombótica. Estos autores concluyen que el AL se relaciona con este tipo de lesiones renales.

Aunque los estudios recientes sobre asociaciones clínicas de los anticuerpos antifosfolipídicos en el LES son numerosos, pocos trabajos han analizado la relación entre éstos y el tipo de afectación renal. Harris y cols.<sup>6</sup> no encontraron relación entre los ACA y la afectación renal en 65 pacientes diagnosticados de diferentes enfermedades autoinmunes, de los que 59 presentaban LES.

Cronin y cols.<sup>32</sup> estudiaron los ACA en 64 pacientes con LES y detectaron glomerulonefritis en el 65 % de los enfermos con ACA negativos y sólo en el 48 % de aquellos con ACA positivos. Incluso, de los nueve pacientes que presentaban los títulos más altos de ACA sólo tres presentaban nefropatía.

Por otra parte, Weidmann y cols.<sup>33</sup> analizan los ACA en 92 pacientes con LES, encontrando una asociación inversa con la afectación renal. Sugieren, basándose en estos resultados, que los ACA podrían, incluso, tener un papel «protector» sobre el riñón, o bien ser su negativización una consecuencia del tratamiento inmunosupresor al que sometieron a estos enfermos. Los trabajos al respecto no encuentran una asociación entre tratamientos y niveles de ACA.

En nuestro entorno, Font y cols.<sup>34</sup>, en uno de sus trabajos, no encuentran relación alguna entre nefropatía y anticuerpos antifosfolipidos.

Correspondencia:  
Dr. J. C. Rodríguez Pérez.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Nuestra Señora del Pino.  
35005 Las Palmas.

Kant y cols.<sup>35</sup> estudian un grupo de pacientes con nefritis lúpica histológicamente documentada, encontrando asociación entre la positividad del AL y la presencia de trombos glomerulares, pero no analizaron la posible relación entre AL y el tipo histológico de nefropatía.

Hasta ahora, sólo Zea Mendoza y cols.<sup>36</sup> han analizado la asociación existente entre los ACA y un determinado tipo de nefritis lúpica. En su trabajo se describe la asociación entre ACA y glomerulonefritis membranosa lúpica en 88 pacientes consecutivos diagnosticados de LES. El 80 % de los pacientes con glomerulonefritis membranosa presentaron ACA positivos, mientras que esta posibilidad sólo se observa en el 33 % de los enfermos con otros tipos histológicos de glomerulonefritis.

Estos autores sugieren que la relación entre nefropatía membranosa y ACA podría explicar ciertos aspectos de esta nefropatía, y especialmente la mayor incidencia de complicaciones tromboembólicas que comporta, así como las relaciones que guarda con la trombosis de la vena renal. Por el contrario, no encontraron relación entre el AL y la presencia de trombos glomerulares.

Por otra parte, Quereda y cols.<sup>37</sup> estudiaron una población de 100 pacientes con insuficiencia renal avanzada, detectando una alta proporción de AL (22 %), fundamentalmente en los que estaban recibiendo hemodiálisis (30 % de AL). Esta proporción es superior a la encontrada en 115 pacientes con LES (15 %) y a la observada en controles sanos. El significado clínico y patogénico de estos resultados no es conocido.

Recientemente se han descrito<sup>38,39</sup>, en pacientes en hemodiálisis con síndrome antifosfolípido, episodios repetidos de trombosis de fistulas arteriovenosas, aunque dado que por el momento sólo se han comunicado casos aislados, no podemos establecer una correlación entre ambos fenómenos, siendo necesarios posteriores estudios para dilucidar esta cuestión.

### Tratamiento: comentarios y conclusiones

El tratamiento de los enfermos con AAF se basa en la premisa de que éstos desarrollan un papel etiopatogénico en las trombosis, abortos y otras manifestaciones relacionadas.

Cada vez con más frecuencia se presenta en la práctica clínica el dilema del tratamiento a prescribir a una paciente embarazada con AAF positivos y antecedentes de abortos previos. Diversos autores han utilizado ácido acetilsalicílico en pequeñas dosis y prednisona (40-60 mg/día)<sup>40-42</sup>, notificando múltiples casos tratados con éxito. Sin embargo, el tratamiento con esteroides y antiagregación puede provocar efectos secundarios en la embarazada y no se conocen bien los efectos sobre la supervivencia fetal. Por este motivo, otros esquemas de tratamiento recomiendan heparina sola<sup>43-45</sup> o asociada a esteroides o a plasmaféresis<sup>45-47</sup>. Últimamente se ha descri-

to la utilización de inmunoglobulina humana a altas dosis, con éxito<sup>48-51</sup>.

Los fenómenos trombóticos venosos son indicación de tratamiento anticoagulante o, al menos, antiagregante, siendo para algunos autores necesario mantenerlo de forma indefinida ante la elevadísima incidencia de recidivas tras la suspensión de éste<sup>52-58</sup>. Sin embargo, se ha descrito asimismo la existencia de fenómenos trombóticos en pacientes con una correcta anticoagulación<sup>59</sup>, recomendándose en estos casos la asociación con esteroides o inmunosupresión, si bien no está clara su eficacia ni el papel que éstos puedan ejercer en la prevención de trombosis venosas en pacientes con AL<sup>60</sup>.

El ácido acetilsalicílico y el dipiridamol han sido utilizados con aparente éxito en pacientes con accidentes isquémicos transitorios<sup>60</sup>, aunque no hay datos fiables de la eficacia del tratamiento antitrombótico en la prevención de la trombosis arterial.

La función que pueden desempeñar la plasmaféresis tampoco está definida, debido a que, si bien puede disminuir los niveles de AAF, al suspenderse suelen elevarse de nuevo<sup>47,59</sup>.

Como vemos, se han utilizado diversas pautas terapéuticas, sin que a la luz de los actuales conocimientos podamos establecer un esquema probado de tratamiento en estos enfermos, siendo todavía más dudoso el tratamiento de los pacientes asintomáticos con ACA positivos.

Algunos autores<sup>38</sup> plantean la conveniencia de instaurar tratamiento con esteroides ante todo enfermo con IRC prediálisis/hemodiálisis y ACA positivos, incluso antes de que se presenten fenómenos trombóticos de su acceso vascular, añadiendo la anticoagulación con heparina y/o dicumarínicos si se llegase a dar algún episodio de trombosis. Dado que se ha descrito<sup>37</sup> una alta incidencia de AAF en los pacientes con IRC avanzada y en los que siguen tratamiento con hemodiálisis, cuyo significado está por conocer al no haberse establecido ninguna correlación entre la presencia de dichos anticuerpos y los fenómenos trombóticos, consideramos que en estos momentos no está justificado su tratamiento.

En este mismo número comunicamos<sup>39</sup> el caso de una paciente con IRC prediálisis con ACA positivos, que aunque presentó varios episodios de trombosis precoces de sus accesos vasculares, actualmente lleva más de seis meses con fístula funcionando en programa de hemodiálisis crónica, sin tratamiento esteroideo, antiagregación ni anticoagulación, a pesar de persistir con anticuerpos antifosfolípidos positivos.

En la actualidad, sugerimos investigar la presencia de AAF en aquellos pacientes con IRC avanzada o en hemodiálisis con trombosis repetidas de un acceso vascular, u otras manifestaciones atribuidas de tratamiento antiagregante o anticoagulante.

Podríamos concluir preguntándonos: ¿Tienen realmente los AAF un valor predictivo de riesgo de trombosis, abortos recurrentes, trombopenia y otras diversas manifestaciones relacionadas en un paciente concreto? ¿Cuál

es el papel etiopatogénico de los AAF sobre el riñón? ¿El síndrome antifosfolipídico primario es una entidad con personalidad propia o, simplemente, es un precedente en la evolución hacia una enfermedad autoinmune definida? Y por último, ¿los esquemas terapéuticos propuestos hasta el momento son eficaces para prevenir las recurrencias, complicaciones o evolución natural del proceso?

### Agradecimientos

Queríamos agradecer la ayuda prestada en la elaboración de este manuscrito a los doctores Antolín y Granados, de Medicina Interna, y a los doctores Plaza y Perdomo, adjunto y MIR de Nefrología, respectivamente.

### Bibliografía

- Love PE y Santoro SA: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*, 112:682-689, 1990.
- Cooper RC, Klemp P, Stipp CJ y Brink S: The relationship of anticardiolipin antibodies to disease activity in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*, 28:379-382, 1989.
- Alarcón-Segovia D y Sánchez-Guerrero J: Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 16:482-488, 1989.
- Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann D y Corash L: The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. A study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody level. *Ann Intern Med*, 106:524-531, 1987.
- Espinoza LR y Hartmann RC: Significance of the lupus anticoagulant. *Am J Hematol*, 22:331-337, 1986.
- Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S y Hughes GR: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 2:1211-1214, 1983.
- Harris EN, Baguley E, Asherson RA y Hughes GR: Clinical and serological features of the Antiphospholipid Syndrome. *Br J Rheumatol*, 26:19, 1987.
- Lecher K: Lupus anticoagulants and thrombosis. *Thromb Haemost*, 58:525-547, 1987.
- Mueh JR, Herbst KD y Rappaport SI: Thrombosis in patients with lupus anticoagulant. *Ann Intern Med*, 92:156-159, 1980.
- Lupus anticoagulant (editorial). *Lancet*, 1:1157-1158, 1984.
- Jude B, Goudemand J, Dolle I, Caron C, Watel A, Tiry C y Cosson A: Lupus anticoagulant: a clinical and laboratory study of 100 cases. *Clin Lab Haematol*, 10:41-51, 1988.
- Gastineau DA, Kazmier FJ, Nichols WL y Bowie EJ: Lupus anticoagulant: an analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. *Am J Hematol*, 19:265-275, 1985.
- Hughes GR: Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant (editorial). *Br Med J*, 287:1088-1089, 1983.
- Carreras LO, Machin SJ, Deman R, Defreyne G, Vermylen J, Spitz B y Van Assche A: Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prostaticin formation. *Lancet*, 1:244-246, 1981.
- Ordi J, Vilardell M, Barquinero J, Selva A, Alijotas J y Bosch J: Fenómenos trombóticos y anticoagulante lúpico en una serie de 112 enfermos con lupus eritematoso sistémico. *Rev Clin Esp*, 180:66-70, 1987.
- Cervera R, Font J, López-Soto A, Casals F, Pallarés L, Bove A, Ingelmo M y Urbano-Márquez A: Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann Rheum Dis*, 49:109-113, 1990.
- Harris EN, Hughes GR y Gharavi AE: Anti-cardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Clin Exp Rheumatol*, 4:187-190, 1986.
- Pauzner R, Rosner E y Many A: Circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus: clinical manifestations. *Acta Haematol (Basel)*, 76:90-94, 1986.
- Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S y Hughes GR: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J*, 287:1021-1023, 1983.
- Font J, Cervera R, Bove A y Casals FJ: Anticuerpos antifosfolipídicos como marcador del lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)*, 89:528, 1987.
- Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, Pollak, VE Miller MA y Coots M: Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med*, 145:1389-1395, 1985.
- Ishii Y, Nagasawa K, Mayumi T y Niho Y: Clinical importance of persistence of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 49:387-390, 1990.
- Cooper RC, Klemp P, Stipp CJ y Brink S: The relationship of anticardiolipin antibodies to disease activity in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*, 28:379-382, 1989.
- Levine SR, Deegan MJ, Futrell N y Welch KM: Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology*, 40:1181-1189, 1990.
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell M y Hughes GR: The «primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*, 68:366-374, 1989.
- Alarcón-Segovia D, Deleze M, Ordi CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, Fernández L y Ponce de León S: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*, 68:353-365, 1989.
- Asherson RA: A primary antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol*, 15:1742-1746, 1988.
- Barquinero J, Ordi J, Vilardell M, Jordana R, Tolosa C, Selva A y Monasterio Y: Síndrome antifosfolipídico primario: estudio de 27 pacientes. *Med Clin (Barc)*, 94:41-45, 1990.
- Ramdane M, Gryman R, Bacques O, Callard P y Kleinknecht D: Ischemie renale corticale, thrombose auriculaire droite et occlusion coronaire au cours d'un syndrome des anticorps antiphospholipides. *Nephrologie*, 10:189-93, 1989.
- Kleinknecht D, Bobrie G, Meyer O, Noel LH, Callard P y Ramdane M: Recurrent thrombosis and renal vascular disease in patients with a lupus anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant*, 4:854-858, 1989.
- Kincaid-Smith P y Nicholls K: Renal thrombotic microvascular disease associated with lupus anticoagulant. *Nephron*, 54:285-288, 1990.
- Cronin EM, Biswas RM, Van der Straeten C, Fleisher TA y Klippel J: IgG and IgM anticardiolipin antibodies in patients with lupus and cardiolipin antibody associated clinical syndromes. *J Rheumatol*, 15:795-798, 1988.
- Weidmann CE, Wallace DI, Peter JB, Knight P, Bear M y Klinenberg J: Studies of IgG, IgM and IgA antiphospholipid antibody isotypes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 15:74-79, 1988.
- Font J, Cervera R, Casals FJ, Bove A, Guerrero A, López-Soto A, Ingelmo M y Urbano-Márquez A: Estudio de la relación de los anticuerpos antifosfolipídicos con los fenómenos trombóticos y la actividad clínica del lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)*, 90:490-493, 1988.
- Kant KS, Pollack VE y Weiss MA: Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. *Medicine*, 60:71-86, 1981.
- Zea Mendoza A, Rodríguez García A, Irigoyen Oyarzábal MV, Vázquez Díaz M, Pardo Vígo A, Mampaso FM y Ortuño J: Anticuerpos antifosfolipídicos en el lupus eritematoso sistémico: incidencia, significación y relación con la nefritis lúpica. *Med Clin (Barc)*, 92:724-728, 1989.
- 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.
- De Arriba G, García F, Carrascosa T, Martín E, Val J, De Miguel R

- y Saiz F: Síndrome antifosfolípidos y trombosis de accesos vasculares para hemodiálisis. *Nefrología*, 10: 311-313, 1990.
39. Rodríguez JC, Granados R, Antolín J y Plaza C: Trombosis repetidas de fistulas arterio-venosas para hemodiálisis y anticuerpos antifosfolípidos. *Nefrología*, 1991.
  40. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ y Liggins GC: Lupus anticoagulant in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*, 91:357-363, 1984.
  41. Farquharson RG, Pearson JF y John L: Lupus anticoagulant and pregnancy management. *Lancet*, 2:228-229, 1984.
  42. Branch DW: Immunologic disease and fetal death. *Clin Obstet Gynecol*, 30:295-311, 1987.
  43. Brill-Edwards P, Ginsberg J y Burrows R: Heparin prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 162:870, 1990.
  44. Rosove MH, Tabsh K, Wasserstrum N, Howard P, Hahn B y Kalunian KC: Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet & Gynecol*, 75:630-634, 1990.
  45. Cabero L, Castellmau C, Fontcuberta J, Ordi J y Castellás M: Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante tipo lupus-like y anticardiolipina) y gestación. *Clin Invest Gin Obst*, 17:200-212, 1990.
  46. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ y Liggins GC: Fetal survival after prednisolone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet*, 1:1361-1363, 1983.
  47. Elias M y Eldor A: Thromboembolism in patients with the lupus-like circulating anticoagulant. *Arch Intern Med*, 144:510-515, 1984.
  48. Carreras LO, Pérez GN, Vega HR y Casavilla R: Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: Successful treatment with gammaglobulin. *Lancet*, 2:393-394, 1988.
  49. Tchermia G, Dreyfus M, Laurian Y, Derycke M, Mirica G y Kerbrat G: Management of immune thrombocytopenia in pregnancy: response to infusion of immunoglobulines. *Am J Obstet Gynecol*, 148:225-226, 1984.
  50. McVerry BA, Spearing R y Smith A: SLE anticoagulant: Transient inhibition by high dose immunoglobulin infusions. *Br J Haematol*, 61:579-580, 1985.
  51. Francoies A, Freund M, Daffos F, Remy Ph, Aiach M y Jacquot Ch: Repeated fetal losses and the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med*, 15:993-994, 1988.
  52. Harris EN: A reassessment of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 17:733-735, 1990.
  53. Asherson RA, McKee PH y Farrant JM: Primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Dermatol*, 15:234, 1990.
  54. Falcon CR, Hoffer AM y Carreras LO: Antiphosphatidylinositol antibodies as markers of the antiphospholipid syndrome. *Tromb Haemost*, 63:321-322, 1990.
  55. Barquinero J y Ordi J: Síndrome antifosfolípido primario. *Med Clin (Barc)*, 93: 581-587, 1989.
  56. Ordi J, Barquinero J, Vilardell M, Jordana R, Tolosa C, Selva A y Genvover E: Fetal loss treatment in patients with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*, 48:798-802, 1989.
  57. Ockelford P: Heparin. Indications and effective use. *Drugs*, 31:81-92, 1986.
  58. Asherson RA, Khamashta MA y Hughes GR: Antiphospholipid antibodies, lupus-like disease and the «primary» antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol*, 8:115-117, 1989.
  59. Harris EN, Gharavi A y Hughes G: Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis*, 11:591-609, 1985.
  60. Lechner K y Pabinger-Fasching I: Lupus anticoagulant and thrombosis. A study of 25 cases and review of the literature. *Haemostasis*, 15:254-262, 1985.