

# Manejo del síndrome antifosfolípido

F. García Martín y G. de Arriba

Sección de Nefrología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

Los anticuerpos antifosfolípido (AaPL) son inmunoglobulinas de clase IgG, IgM o IgA dirigidas contra fosfolípidos principalmente de carga negativa<sup>1</sup>. Estos anticuerpos son responsables de la serología luética falsamente positiva del anticoagulante lúpico (AL) y de la detección de anticuerpos anticardiolipina (AaCL)<sup>2-6</sup>.

La serología luética falsamente positiva es un término que se emplea cuando el VDRL es positivo en ausencia de pruebas treponémicas, y evidencia la presencia de anticuerpos frente a un antígeno cardiolipídico del corazón de buey<sup>7</sup>.

El AL es un AaPL con actividad anticoagulante *in vitro* que se manifiesta por prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), al actuar frente al componente fosfolipídico del complejo protrombínico de la coagulación<sup>4</sup>. A pesar de su denominación, generalmente está asociado a fenómenos trombóticos.

Los AaCL son anticuerpos detectados por técnicas de radioinmunoanálisis o enzimoimmunoanálisis frente a cardiolipina purificada, métodos que permiten una sensibilidad de 200 a 400 veces mayor que el VDRL<sup>5,6</sup>.

La etiología de los AaPL es desconocida. Inicialmente se describieron en pacientes con LES, observándose en un 34-44 % de los casos<sup>8,9</sup>. Con posterioridad se han descrito asociados a neoplasias, infecciones, colagenosis, fármacos e, incluso, en sujetos sanos de edad avanzada<sup>10-13</sup>.

Relacionadas con los AaPL se han descrito diferentes manifestaciones clínicas, como abortos de repetición, trombocitopenia, y trombosis arteriales y/o venosas<sup>14,15</sup>. También se han relacionado con manifestaciones neurológicas no trombóticas (corea, epilepsia, mielitis transversa, etc.), demencia multiinfarto, livedo reticularis y alteraciones valvulares cardíacas<sup>3,16-18</sup>.

La implicación de los AaPL en el campo de la nefrología se está empezando a conocer en estos últimos años; es sabida la mayor incidencia de fenómenos trombóticos arteriales y glomerulares que presentan los pacientes con LES y AaPL positivos<sup>19-22</sup>. Asimismo, sorprende también el hecho de que en pacientes sin criterios de LES la asociación entre enfermedad renal y AaPL sea frecuente. Estos autoanticuerpos se han relacionado con fracaso renal posparto, cuyo sustrato histológico es de microangiopatía trombótica<sup>23</sup>. Por otro lado, cada vez son más fre-

cuentes los casos de trombosis glomerular e intrarrenal descritos en asociación con los AaPL<sup>24,25</sup>. La aparición del AL en pacientes trasplantados, en algunos casos al disminuir las dosis de esteroides, se acompaña en ocasiones de trombosis vasculares (arteriales y/o venosas) a nivel del injerto<sup>26,27</sup>. Recientemente se ha comunicado la asociación de nefropatía membranosa y AaPL en pacientes que no cumplían criterios diagnósticos de LES<sup>28</sup>. Finalmente, en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador se observan en un 15 % de los casos, aumentando su incidencia hasta un 30 % en los pacientes tratados con hemodiálisis periódicas<sup>29</sup>. Sin embargo, las manifestaciones clínicas atribuidas a los AaPL en estos casos son escasas o relacionadas con trombosis del acceso vascular<sup>29,30</sup>.

El término «síndrome antifosfolípido» (SAPL) se ha introducido recientemente para identificar a pacientes con AaPL (AaCL o AL) y manifestaciones clínicas asociadas con esos anticuerpos (trombosis, abortos de repetición o trombocitopenia) sin una enfermedad que lo explique<sup>31</sup> (tabla I).

No hay evidencia fehaciente de que los AaPL sean la causa directa de las complicaciones, pero existen datos que sugieren un papel patogénico importante, como la elevada correlación existente entre títulos elevados de AaCL con trombosis y abortos de repetición en pacientes con LES<sup>32-34</sup>. La hipótesis más popular se basa en los trabajos de Carreras y cols.<sup>35</sup>, en los que afirman que estos anticuerpos con actividad de anticoagulante lúpico inhiben la producción de prostaciclina por parte de las células endoteliales, aunque trabajos más recientes muestran que sólo una minoría de los AaPL se fijan a las células endoteliales<sup>36</sup>. Una explicación alternativa se basa en la demostración de Angeles-Cano y cols.<sup>37</sup> de que la activación

**Tabla I.** Criterios del síndrome antifosfolípido

Clinicos	Serológicos
Trombosis venosas	Niveles moderados o altos de AaCL-IgC o IgM
Trombosis arteriales	
Abortos de repetición	
Trombocitopenia	Anticoagulante lúpico

Se necesitan al menos un criterio clínico y uno serológico positivos en dos ocasiones separadas un mínimo de tres meses.

Correspondencia: Dr. Florencio García Martín.  
Sangenjo, 9, 6A.  
28034 Madrid.

del plasminógeno está reducida o ausente en pacientes con AaPL y trombosis de repetición. Datos más recientes han evidenciado que fracciones de IgG y fragmentos Fab obtenidos de pacientes con AL producen una disminución de la activación de la proteína C por parte de las células endoteliales en presencia de trombosmodulina<sup>38</sup>. Otra teoría sugestiva es que los AaPL podrían aumentar la agregación plaquetaria y, consecuentemente, la trombosis por unión a los fosfolípidos existentes en la superficie de las plaquetas<sup>39</sup>.

Atendiendo a los diferentes mecanismos propuestos para explicar la trombogénesis inducida por los AaPL, una disminución de su síntesis mediante el empleo de esteroides e inmunosupresores o su eliminación mediante plasmaféresis podrían reducir la aparición de fenómenos trombóticos. En ocasiones, el factor más importante en la patogenia de las trombosis sería la inhibición en la liberación de prostaciclina endotelial por los AaPL, y en estos casos la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sería el tratamiento más adecuado. Los anticoagulantes son el tratamiento de elección en aquellas situaciones en que las trombosis se deben a una activación defectuosa del plasminógeno y/o déficit de proteína C, aunque en este último caso producen una disminución aún mayor en sus niveles<sup>40</sup>. Los antiagregantes podrían ser de utilidad, no confirmada en estudios clínicos, en el teórico caso de que la causa de la trombogénesis inducida por los AaPL fuese el aumento de la agregación plaquetaria (tabla II).

La presencia de AaPL en pacientes asintomáticos no es indicación de tratamiento, debido a que la frecuencia de complicaciones es relativamente baja y se ha descrito su desaparición espontánea<sup>41</sup>. En los casos de trombosis vasculares agudas es obligada la anticoagulación, inicialmente con heparina, seguida de dicumarínicos<sup>1,9,11</sup>. La duración del tratamiento es un aspecto en el que no existe un acuerdo general, ya que se han observado recidivas tras la retirada de la anticoagulación<sup>18,42</sup>. Los esteroides descienden la actividad del AL, normalizando el TTPA y los títulos de AaCL<sup>8,42</sup>. Su empleo está justificado en aquellos casos en que aparecen trombosis de repetición a pesar de una adecuada anticoagulación, manteniéndose este tratamiento hasta la desaparición de los AaPL<sup>18,44</sup>. En ocasiones las trombosis de repetición acontecen a pesar

del tratamiento esteroideo, obteniéndose buenos resultados con inmunosupresores<sup>45</sup>. El empleo de antiagregantes no parece ser eficaz en pacientes con AaPL y fenómenos trombóticos<sup>9,18</sup>.

En pacientes con abortos de repetición, el empleo de dosis bajas de aspirina (75-150 mg/día), asociado o no a esteroides, ha mostrado su utilidad clínica, descendiendo la incidencia de abortos de un 60 a un 15 %<sup>15,46</sup>. Lubbe y cols.<sup>43</sup> recomiendan la administración de prednisona (60-100 mg/día) durante cuatro semanas hasta normalizar el TTPA y/o los títulos de AaCL, para continuar posteriormente con aspirina (75 mg/día).

La trombocitopenia puede llegar a ser severa y, entonces, debe tratarse como una púrpura trombocitopénica idiopática. Se han utilizado esteroides y, en casos de no respuesta, inmunosupresores y gammaglobulina intravenosa<sup>39,41</sup>. Se ha descrito recuperación del recuento plaquetario con dosis bajas de aspirina en pacientes que no respondieron al tratamiento esteroideo<sup>47</sup>.

Las lesiones trombóticas renales asociadas a los AaPL se han referido recientemente, pese a lo cual podemos extraer algunas conclusiones de los diferentes tratamientos ensayados. En pacientes con microangiopatía trombótica posparto, los esteroides y la plasmaféresis consiguen descender los niveles de AaPL y estabilizar o normalizar la función renal<sup>23</sup>. La anticoagulación prolongada, junto con esteroides e inmunosupresores, ha mostrado su utilidad en los casos de trombosis recurrentes y enfermedad renal trombótica<sup>24,25</sup>. Las dosis altas de esteroides pueden normalizar el TTPA en pacientes trasplantados; la inmunosupresión con ciclosporina, azatioprina y dosis bajas de esteroides no son eficaces en el tratamiento del AL<sup>26,27</sup>. En los casos de enfermedad renal asociada a AaPL, los diferentes tratamientos ensayados han mostrado su utilidad, aunque no existen medidas terapéuticas específicas. Por este motivo son necesarios más estudios para definir cuál es el papel que los AaPL desempeñan en el daño renal, de cara a un tratamiento más adecuado.

En los pacientes urémicos, los AaPL generalmente no se acompañan de manifestaciones clínicas, y sólo una minoría cumplen criterios clínicos y analíticos para ser considerados como SAPL<sup>29,30</sup>. Las manifestaciones clínicas atribuibles a estos autoanticuerpos son trombosis de repetición del acceso vascular que acontecen en las horas posteriores a su realización, así como fenómenos trombóticos a nivel sistémico (accidente cerebrovascular agudo o isquémico transitorio). No es indicación de tratamiento el hallazgo de un TTPA prolongado por la existencia de un AL y/o títulos altos de AaCL en ausencia de sintomatología acompañante. Cuando en presencia de AaPL observamos trombosis del acceso vascular es recomendable iniciar anticoagulación prolongada con dicumarínicos, previa a la realización de una nueva fistula arteriovenosa. Los esteroides se reservarían para los casos de trombosis repetidas con una adecuada anticoagulación, hasta la normalización del TTPA y/o los niveles de AaCL, para continuar posteriormente con dicumarínicos<sup>48</sup>.

**Tabla II.** Mecanismos de trombogénesis en pacientes con anticuerpos antifosfolípido y aproximaciones terapéuticas

Aumento en la síntesis de AaPL	Esteroides Inmunosupresores Plasmaféresis
Disminución de PGI <sub>2</sub> endotelial	Acido acetilsalicílico
Disminución actividad plasminógeno Disfunción proteína C	Dicumarínicos
Agregación plaquetaria aumentada	Antiagregantes plaquetarios

Debido a la fuerte correlación existente entre los AaPL con los abortos de repetición y los fenómenos trombóticos, el tratamiento está claramente definido en estos pacientes. En las lesiones trombóticas a nivel renal en presencia de AaPL, la actitud terapéutica es más difícil de uniformar debido a la gran variedad de enfermedades autoinmunes que pueden cursar con esa asociación. En los pacientes urémicos en hemodiálisis, el tratamiento se reserva a aquellos que cumplen criterios de SAPL, pudiendo utilizar anticoagulación prolongada asociada o no a esteroides, como en el caso de pacientes con SAPL no urémicos.

Para acercarnos a una actitud terapéutica más adecuada son necesarios estudios prospectivos en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis con trombosis de repetición del acceso vascular y AaPL.

## Bibliografía

- Harris EN, Gharavi AE y Hughes GRV: Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis*, 11:591-609, 1985.
- Barquinero J y Ordi J: Anticuerpos antifosfolípido. *Med Clí (Barc)*, 88:455-458, 1987.
- Colaço CB y Male DK: Anti-phospholipid antibodies in syphilis and a thrombotic subset of SLE: distinct profiles of epitope specificity. *Clin Exp Immunol*, 59:449-456, 1985.
- Alving BM, Barr CF y Tang DB: Correlation between lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies in patients with prolonged activated partial thromboplastin times. *Am J Med*, 88:112-116, 1990.
- Harris EN, Gharavi AEM, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CC, Loizou S y Hughes GRV: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 2:1211-1214, 1983.
- Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC y Harris EN: Measurement of anticardiolipin antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol*, 62:738-745, 1985.
- Pangbom MC: A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med*, 48:484-486, 1946.
- Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria 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. *Medicine (Baltimore)*, 68:353-365, 1989.
- Asherson RA y Harris EN: Anticardiolipin antibodies-clinical associations. *Post Med J*, 62:1081-1087, 1986.
- Santiago MB, Cossermelli W, Tuma MF, Pinto MN y Oliveira RM: Anticardiolipin antibodies in patients with infectious diseases. *Clin Rheumatol*, 8:23-28, 1989.
- 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.
- Canoso RT y Oliveira RM: Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: Absence of thrombosis. *Am J Hematol*, 27:272-275, 1988.
- Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Pange PJE, Goudevenos J y Moutsopoulos HM: High prevalence of anticardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol*, 69:557-565, 1987.
- Hughes GRV: Thrombosis, abortion, cerebral disease, and lupus anticoagulant. *Br Med J*, 287:1088-1089, 1983.
- Branch DW, Scott JR, Kochenour NK y Hershgold E: Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Eng J Med*, 313:1322-1326, 1985.
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHW, Machín SJ, Path FRC, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Phil M, Vilardell-Torres M y Hughes GRV: The «Primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*, 68:366-374, 1989.
- Love PE y Santoro SA: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med*, 112:682-698, 1990.
- Harris EN, Asherson RA y Hughes GRV: Antiphospholipid antibodies-autoantibodies with a difference. *Annu Rev Med*, 39:261-271, 1988.
- Kant KS, Pollak VE, Weiss MA, Glueck HI, Miller MA y Hess EV: Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. *Medicine (Baltimore)*, 60:71-86, 1981.
- Asherson RA, Lanham JC, Hull RC, Boey ML y Hughes GRV: Renal vein thrombosis in systemic lupus: association with «lupus anticoagulant». *Clin Exp Rheum*, 2:75-79, 1983.
- Magil B, McFadden D y Rae A: Lupus glomerulonephritis with thrombotic microangiopathy. *Hum Pathol*, 17:192-194, 1986.
- Arnold MH y Schrieber L: Splenic and renal infarction in systemic lupus erythematosus: association with anti-cardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol*, 7:406-410, 1988.
- Kincaid-Smith P, Fairley KF y Kloss M: Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med New Ser*, 69:795-815, 1989.
- Kleinknecht D, Bobrie G, Meyer O, Noël 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.
- Beccquemont L, Thervet E, Rondeau E, Lacave R, Mounogenot B y Sraer JD: Systemic and renal fibrinolytic activity in a patient with anticardiolipin syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *Am J Nephrol*, 10:254-258, 1990.
- Marcén R, Pascual J, Quereda C, Pardo A, Mampaso F, Orofino L, Teruel JL y Ortuño J: Lupus anticoagulant and thrombosis of kidney allograft vessels. *Transplant Proc*, 22:1396-1398, 1990.
- Liaño F, Mampaso F, García Martín F, Pardo A, Orte L, Teruel JL, Quereda C y Ortuño J: Allograft membranous glomerulonephritis and renal-vein thrombosis in a patient with a lupus anticoagulant factor. *Nephrol Dial Transplant*, 3:684-689, 1988.
- Quereda C, Pardo A, Gonzalo A, Marcén R, Liaño F, Rivera M, Pascual J y Ortuño J: Anticuerpos tipo anticoagulante lúpico (AL) en enfermos sin criterios diagnósticos de lupus eritematoso diseminado (LED) (Abstract). *Nefrología*, 10 (Supl. 4):33, 1990.
- 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.
- Carrasco Vallejo T, García-Martín F, Val J, De Arriba G, De Miguel y Martín-Escobar E: Estudio de anticuerpos antifosfolípido y significado clínico en pacientes en hemodiálisis (Abstract). *Sangre*, 35 (Supl. 2):124, 1990.
- Harris EN: Antiphospholipid antibodies. *BJ Haematol*, 74:1-9, 1990.
- Boey ML, Colaço CB, Charavi AE, Elkou KB, Loizou S y Hughes GRV: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J*, 287:1021-1023, 1983.
- Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE y Hughes GRV: Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin test. *Arch Intern Med*, 145:1389-1395, 1986.
- Loizou S, Byron MA, Englert HJ, David J, Hughes GRV y Walport MJ: Association of quantitative anticardiolipin antibody levels with fetal loss and time of loss in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*, 68:525-531, 1988.
- Carreras LO, Machín 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 prostacyclin formation. *Lancet*, 1:244-246, 1981.
- Hasselaar P, Derksen RHW, Blokzijk L y DeGroot PG: Thrombosis associated with anti-phospholipid antibodies cannot be explained by effects on endothelial cells and platelet prostanoid synthesis. *Thromb Haemost*, 59:80-85, 1988.

37. Angeles-Cano E, Sultan Y y Clauvel JP: Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus: possible relation to endothelial cell damage. *J Lab Clin Med*, 94:313-323, 1979.
38. Cariou R, Torbelin G, Bellucci S, Soria J, Soria C, Naclouf J y Caen J: Effect of the lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells-inhibition of thrombomodulin dependent protein C activation. *Thromb Haemost*, 60:54-58, 1988.
39. Harris EN, Asherson RA, Gharavi AE, Morgan SH, Derue G y Hughes GRV: Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: an association with anti-cardiolipin antibodies. *BJ Haematol*, 59:227-230, 1985.
40. Clouse LH y Comp PC: The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med*, 314:1298-1304, 1986.
41. Ordi J y Barquinero J: Síndrome antifosfolípido primario. *Med Clín (Barc)*, 93:581-587, 1989.
42. Asherson RA, Chan JK, Harris EN, Gharavi AE y Hughes GRV: Anti-cardiolipin antibody, recurrent thrombosis, and warfarin withdrawal. *Ann Rheum Dis*, 44:823-825, 1985.
43. Lubbe WF y Liggins GC: Role of lupus anticoagulant and autoimmunity in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Endocrinol*, 6:181-190, 1988.
44. Elias M y Eldor A: Thromboembolism in patients with the «lupus like» circulating anticoagulant. *Arch Intern Med*, 144:510-515, 1984.
45. Pérez MC, Wilson WA y Scopelitis E: Cyclophosphamide use in a young woman with antiphospholipid antibodies and recurrent cerebrovascular accident. *South Med J*, 82:1421-1424, 1989.
46. Gatenby PA, Cameron K y Shearman RP: Pregnancy loss with phospholipid antibodies: improvement outcome with aspirin containing treatment. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, 29:294-298, 1989.
47. Alarcón-Segovia D y Sánchez-Guerrero J: Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 16:1359-1361, 1989.
48. De Arriba G, García Martín F, Carrascosa T, Martín Escobar E, Val J, De Miguel R y Saiz F: Síndrome antifosfolípido y trombosis de accesos vasculares para hemodiálisis. *Nefrología*, 10:314-316, 1990.