

## Revisión

# Síndrome de los anticuerpos antifosfolípido (y II): Estrategia terapéutica

L. Pallarés, I. Usandizaga, A. Payeras\*

### Introducción

Desde la definición del síndrome de los anticuerpos antifosfolípido (AAF), o síndrome antifosfolípido (SAF) en 1986, hasta la actualidad, han sido numerosos los trabajos y estudios realizados sobre esta entidad. También han sido muchos los avances conseguidos en el conocimiento de las manifestaciones clínicas asociadas a estos anticuerpos y de los posibles mecanismos etiopatogénicos, si bien quedan todavía muchas incógnitas por resolver<sup>1-8</sup>.

Uno de los aspectos aún no resuelto en el SAF es el tratamiento. Desde el conocimiento de esta entidad se han ensayado diferentes pautas de tratamiento que incluían la administración de corticoides, inmunosupresores, inmunoglobulinas y plasmaféresis, de forma aislada o en combinación. En la actualidad, estas pautas no están indicadas en el tratamiento de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF), salvo que se requieran para el control de una enfermedad de base asociada, como el lupus eritematoso sistémico (LES).

El tratamiento de los enfermos con AAF se basa en la premisa de que éstos desempeñan un papel etiopatogénico en el desarrollo de las manifestaciones clínicas asociadas. Por este motivo, una aproximación al manejo de estos pacientes sería proceder de forma similar a como se actúa con los pacientes con otros factores de riesgo trombótico, como tabaquismo, hipertensión o hiperlipidemia. Esto implicaría, en primer lugar, intentar suprimir los AAF y, en segundo lugar, la utilización apropiada en cada caso de agentes antiagregantes, anticoagulantes o fibrinolíticos<sup>9</sup>.

### Actitud terapéutica

La actitud terapéutica expuesta a continuación se resume a modo de esquema en la tabla I.

#### 1. Eliminación de los AAF

La administración de fármacos inmunosupresores o gammaglobulinas y la plasmaféresis consiguen en algunos casos la eliminación de los AAF. Sin embargo, tras la supresión de estas terapias se produce normalmente una nueva elevación de estos anticuerpos (efecto rebote). Asimismo, solamente un tercio de los pacientes con AAF desarrolla fenómenos trombóticos y no existe una clara evidencia de que la administración de inmunosupresores evite la aparición de estos fenómenos.

Por ello, el uso de inmunosupresores no está indicado, excepto si se requiere para el control de la enfermedad de base, como el LES.

#### 2. Eliminación de los factores de riesgo trombótico

Dado que pueden potenciar el riesgo trombótico, en los pacientes con AAF es preciso actuar enérgicamente contra la presencia de otros factores de riesgo, como hipertensión, hiperlipemia, tabaquismo, antecedentes de trombosis, síndrome nefrótico o sedentarismo. Mención especial requiere el uso de anticonceptivos orales. Se han descrito varios casos de fenómenos trombóticos graves en pacientes con AAF al iniciar una pauta

\*Grupo de Trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

**TABLA I**  
**ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN EL SAF**

- **Factores de riesgo**
  - Hipertensión arterial
  - Dislipemias
  - Hábito tabáquico
  - Sedentarismo
  - Anticoncepción oral
  - Antecedente de trombosis
- **Profilaxis arterial**
  - Antiagregantes plaquetarios (AAS: 100 mg/día)
    - Niveles AAC moderados-altos persistentes (IgG)
    - Actividad AL mantenida
    - Factores de riesgo vascular
- **Profilaxis venosa**
  - Heparina (subcutánea: 25.000, o endovenosa: 40.000 u)
    - Sedentarismo
    - Hospitalización
    - Intervención quirúrgica
- **Complicaciones tromboticas**
  - Heparina (Howell 10-15 m)
  - Dicumarínicos (INR aprox. 3-4)
  - Durante períodos largos o continuo (efecto rebote)
  - Control estricto coagulación
- **Prevención abortos repetición**
  - Antiagregantes plaquetarios (AAS: 50-100 mg/día)
  - Corticoides (PDN 15-20 mg/d)
    - Elevación niveles AAF
- **Trombocitopenia**
  - Antiagregantes plaquetarios (AAS: 50-100 mg/día)
  - Danazol (200 mg/6-8 horas)
  - Corticoides (PDN 1 mg/kg/día)
  - Inmunosupresores (AZT 2-3 mg/kg/día)
- **SAF catastrófico**
  - Anticoagulantes
  - Plasmaféresis

AAS: ácido acetilsalicílico

PDN: prednisona

AZT: azatioprina

anticonceptiva oral con estrógenos<sup>10</sup>. Sería prudente, por tanto, evitar el uso de estos fármacos en estas pacientes.

### 3. *Profilaxis de las trombosis arteriales en pacientes asintomáticos*

La profilaxis de las trombosis arteriales es controvertida en la población general y aún lo es más en los pacientes con AAF. Se recomienda, no obstante, la ad-

ministración de antiagregantes plaquetarios<sup>11</sup>, ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg/día) en aquellos pacientes que presentan de forma persistente títulos altos de anticuerpos anticardiolipina del isotipo IgG o actividad anticoagulante lúpico mantenida. Esta pauta sería también recomendable en aquellos pacientes con AAF y otros factores de riesgo trombotico adicionales. La hidroxicloroquina ha demostrado poseer efectos antiagregantes, y su uso podría estar indicado como fármaco de segunda elección.

### 4. *Profilaxis de las trombosis venosas en pacientes asintomáticos.*

Es también recomendable la profilaxis de las trombosis venosas con heparina en aquellos pacientes con AAF sometidos a intervenciones quirúrgicas, o que requieren largas estancias de encamamiento. Dado que estos pacientes suelen tener cierta resistencia a la heparina, suele ser necesaria la utilización de dosis más altas que las habituales (10.000-15.000 unidades) en la población general. Así, los pacientes con AAF suelen requerir 25.000 unidades diarias de heparina subcutánea o 40.000 de heparina endovenosa.

### 5. *Tratamiento de las complicaciones tromboticas*

En la población general, las indicaciones para la administración de los fármacos antiagregantes, anticoagulantes o fibrinolíticos dependen de la localización de las trombosis y de sus características clínicas. La experiencia en el tratamiento de los pacientes con AAF y fenómenos tromboticos se basa fundamentalmente en estudios retrospectivos y, por lo tanto, de un valor limitado. Así pues, es recomendable, hasta que no se disponga de los resultados de estudios prospectivos protocolizados actualmente en marcha, seguir las mismas pautas terapéuticas que en la población general con fenómenos tromboticos, iniciando anticoagulación con heparina sódica y dicumarínicos.

Sin embargo, en los casos en que se efectúe anticoagulación es preciso tener en cuenta algunas consideraciones especiales:

- a. Debido a la elevada frecuencia de recurrencia de los fenómenos trombóticos, los pacientes requerirán la anticoagulación durante largos períodos de tiempo y, probablemente, de por vida.
- b. En caso de usar heparina, el control de la coagulación debe efectuarse mediante el test de Howell, y no mediante el test de la cefalina (TTPA). El tiempo ideal de formación del coágulo en estos pacientes debe ser de 10-15 minutos. Los niveles de heparina o el tiempo de trombina también pueden usarse para monitorizar a estos pacientes.
- c. En caso de usar dicumarínicos, hay que tener en cuenta que en muchos casos se ha observado cierto grado de resistencia a estos anticoagulantes orales, por lo que se requieren dosis relativamente más altas, con la finalidad de mantener unos índices normalizados (INR) alrededor de 3-4, en lugar de los habituales entre 2-2,5.
- d. Dado que es también habitual en estos pacientes la oscilación de los valores de anticoagulación, debido probablemente a la propia oscilación de los títulos de AAF, es muy importante el control frecuente de la coagulación (mínimo 2 veces al mes).

#### 6. *Prevención de los abortos de repetición*

Para el tratamiento de las mujeres con AAF y antecedentes de abortos de repetición se han ensayado diversas pautas terapéuticas. Sin embargo, únicamente la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (50-100 mg/día) durante el embarazo ha demostrado ser eficaz en muchos casos y sin efectos indeseables importantes<sup>12, 13</sup>. No obstante, debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas, tanto para el feto como para la madre, el tratamiento con ácido acetilsalicílico debe interrumpirse 48-72 horas antes del parto.

La asociación de corticoides estará condicionada a la presencia de una enfermedad asociada, como el LES, y a la existencia de actividad o inactividad de ésta. No obstante, algunos autores aconsejan administrar corticoides a ba-

jas dosis (15-20 mg/día) en presencia de una elevación de los niveles de AAF. Asimismo, es obligatorio un control estricto del embarazo mediante técnicas de doppler, con la finalidad de detectar una insuficiencia vascular placentaria. Igualmente, está indicada la interrupción del embarazo y el parto por cesárea ante los primeros indicios de distrés fetal. Por último, si la paciente estaba recibiendo tratamiento con warfarina, deberá sustituirse por heparina subcutánea, debido a los efectos teratógenos de aquella, en especial durante el primer trimestre del embarazo.

#### 7. *Tratamiento de la trombocitopenia*

La trombocitopenia asociada a los AAF es generalmente moderada, y no requiere tratamiento. Sin embargo, en algunos casos puede ser severa, y refractaria al tratamiento con prednisona. La administración de ácido acetilsalicílico a bajas dosis (50-100 mg/día) ha demostrado ser eficaz en algunos casos<sup>14</sup>, pero su uso no está exento de riesgos, en especial en aquellos pacientes con cifras de plaquetas  $< 20 \times 10^9/L$ . El uso de inmunosupresores (azatioprina, 2-3 mg/kg peso/día) puede ser efectivo en estos casos. También se ha usado el danazol (600-800 mg/día) y la administración endovenosa de gammaglobulinas, si bien la experiencia es escasa.

Por el contrario, la esplenectomía debe ser valorada con precaución en estos pacientes, debido al elevado riesgo de trombosis en relación con la trombocitosis post-esplenectomía.

#### 8. *Síndrome antifosfolípido catastrófico*

Recientemente se ha reconocido la aparición en algunos pacientes con AAF de un cuadro trombótico de tipo multisistémico y, en muchas ocasiones, de curso catastrófico (síndrome antifosfolípido catastrófico)<sup>15</sup>.

Estos pacientes presentan en común una evidencia clínica de afección de tres o más órganos (generalmente riñón, cerebro, corazón y pulmón), lesiones anatómicas compatibles con trombosis arteriales y venosas múltiples, tanto de grandes vasos como de la microcirculación, y títulos elevados de AAF, con es-

casa o nula actividad inmunológica en los casos de pacientes con LES (anticuerpos anti-DNA nativo normales o sólo ligeramente elevados).

El reconocimiento de este cuadro es de vital importancia, pues la supervivencia depende fundamentalmente de la precocidad en instaurar un tratamiento adecuado. Los casos descritos son escasos, por lo que no existe un tratamiento bien estandarizado. Se aconseja un tratamiento agresivo con anticoagulantes y plasmaféresis. Los inmunosupresores y los bolus de corticoides son generalmente inefectivos. El uso de estreptokinasas y otros agentes fibrinolíticos en estos pacientes, deberá ser evaluado en un futuro. La hipertensión y el fallo renal asociado en estos pacientes requiere asimismo una terapia agresiva.

Numerosos grupos de investigación, clínicos y básicos, han dedicado sus esfuerzos en los últimos 5 años a estudiar el mecanismo de producción de este proceso, clarificar sus manifestaciones clínicas y mejorar su tratamiento. No obstante, la actitud terapéutica en esta entidad no está aún bien definida y sigue siendo motivo de debate.

#### Bibliografía

1. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-489.
2. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS) (abstract). *Br J Rheumatol* 1987; 26: 19.
3. Cervera R, Font J, López-Soto A, Casals FJ, Palla-

rés L, Bové A, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 109-113.

4. Alarcón-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1778-1781.

5. Font J, Cervera R, López-Soto A, Pallarés L, Bosch X, Ampurdanés S, Casals FJ, Ingelmo M. Anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune diseases: isotype distribution and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 475-483.

6. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The «primary» antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-374.

7. Font J, López-Soto A, Cervera R, Balasch J, Pallarés L, Navarro M, Bosch X, Ingelmo M. The «primary» antiphospholipid syndrome: Antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmun* 1991; 9: 69-75.

8. Sammaritano LR, Gharavi AE and Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: immunologic and clinical aspects. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 81-96.

9. Asherson RA and Cervera R. Anticardiolipin antibodies, chronic biologic false positive tests for syphilis and other antiphospholipid antibodies. En: Wallace DJ, Dubois EL (ed). *Lupus erythematosus*. Lea-Febiger, Philadelphia, 1991.

10. Asherson RA, Harris EN and Hughes GRV. Complications of oral contraceptives and antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 575-576.

11. Antiplatelet trialist' collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br J Med* 1988; 296: 320-331.

12. Walport MJ. Pregnancy and antibodies to phospholipids. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 795-797.

13. Balasch J, Font J, López-Soto A et al. Antiphospholipid antibodies in unselected patients with repeated abortion. *Human Reprod* 1990; 5: 43-46.

14. Alarcón-Segovia D and Sánchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 1359-1361.

15. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-512.