



ISSN: 1561-3194

Rev. Ciencias Médicas. ener-jun. 1997; 1(1):72-80

TRABAJOS DE REVISIÓN

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Antiphospholipids antibodies syndrome

Rafael García Portela¹.

¹Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico «Abel Santamaría Cuadrado». Pinar del Río.

RESUMEN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos incluye la presencia de anticuerpo dirigidos contra fosfolípidos aniónicos y variadas manifestaciones clínicas, con una elevada frecuencia de trombosis arteriales y venosas. Se han reportado de forma primaria o asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo, principalmente el lupus eritematoso sistémico. La patogenia de la trombosis en estos pacientes no es bien conocida, pero parece estar relacionada con alteraciones estructurales del endotelio vascular y disfunción de sus propiedades antitrombogénicas. La terapéutica incluye la utilización de anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y en ocasiones esteroides y ciclofosfamida.

DeCS: ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS; ENDOTELIO VASCULAR/fisiología; TROMBOSIS. <

ABSTRACT

The syndrome of anti phospholipid antibodies includes the presence of antibodies directed against anionic phospholipid and several clinical manifestations with a high frequency of arterial and venous thrombosis. They have been reported primary or associated to diseases of the conjunctive tissue mainly the systemic eritematous lupus. Patogenesis of thrombosis in these patients is not complete understood but it seems to be related to structural alterations of vascular endothelium and dysfunction of the antithrombogenic characteristics. Therapy includes used of anticoagulants, platelet antiaggregates and sometimes steroids and cyclophosphamide.

DeCS: ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES; VASCULAR ENDOTHELIUM/physiology; THROMBOSIS.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (aaFL) esta integrado por la asociación de estos anticuerpos con trombosis arterial o venosa, trombocitopenia y pérdida fetal. El síndrome puede ser primario o asociado a enfermedades del tejido conjuntivo, principalmente el lupus eritematoso sistémico.¹ También se ha reportado en otras enfermedades autoinmunes, infecciones, neoplasias y tratamiento con fármacos.²

Conley y Hartman (1952) describen por vez primera la presencia de anticoagulantes circulantes en el lupus eritematoso sistémico (LES).³

Feinstein y Rappaport (1955) introdujeron el término anticoagulante lúpico (aL).⁴ Bowie y colaboradores (1963) observan la incidencia paradójica de trombosis y anticoagulante lúpico.⁵

En 1965 se reporta por primera vez la oclusión de grandes vasos arteriales (arco aortico, aorta abdominal y arteria femoral) en el LES, asociada con live do reticularis, úlceras crónicas de miembros inferiores, episodios isquémicos recurrentes y transitorios de miembros inferiores, que pueden terminar en amputación, con títulos elevados de aaFL.¹

Elder y Elias (1983) describen oclusión trombótica de vasos placentarios en mujeres con aL y abortos a repetición.⁶

Triplett y colaboradores (1988) reportan la relación entre anticoagulante lúpico y anticuerpos contrafosfolípidos cargados negativamente.⁷

En 1988 Asherson y colaboradores conceptúan el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primarios.

Anticuerpos antifosfolípidos.

Los aaFL constituyen un grupo de anticuerpos dirigidos contra una amplia gama de fosfolípidos aniónicos, entre ellos la cardiolipina. El anticuerpo lúpico esta constituido por inmunoglobulina del tipo IgG o IgM que prolongan en extensión variable los tiempos obtenidos en pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, tales como el tiempo parcial de tromboplastina, el tiempo de protrombina y el tiempo de veneno de víbora de Rusell, sin inhibir la actividad de ningún factor de la coagulación en especifico. Los anticuerpos se determinan a través de dos diferentes pruebas: anticoagulante lúpico (aL) determinado por tiempo parcial de tromboplastina prolongado, que no se corrige con plasma fresco, y anticuerpos anticardiolipina (aCL), determinados por radioinmunoensayo (RIA), y mas recientemente por ELISA de fase sólida.^{1,8} La serología para sífilis (VDRL) falsamente positiva es un indicador indirecto de aaFL.²

Debido a que los métodos para detectar anticuerpo aCL son mas sensibles, es mas frecuente encontrar aCL que aL. Alrededor del 35% de los pacientes que tienen anticuerpos aCL no tienen aL; por otro lado algunos pacientes pueden tener aL o VDRL falso positivo sin que se detecten anticuerpos aCL por RIA o ELISA. Los anticuerpos detectados por estas pruebas parecen ser distintos y pueden estar dirigidos contra diferentes epitopes. Dado que los pacientes pueden tener uno u otro anticuerpo, se deben determinar ambos.

Gilman-Sachs y colaboradores (1991) estudiaron el suero de 1513 pacientes con síndrome antifosfolípido en busca de otros anticuerpos antifosfolípidos además de la cardiolipina, investigando anticuerpos IgG, IgM e IgA de los fosfolípidos fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, cardiolipina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol y acido fosfatídico. El mayor por ciento de anticuerpos detectados, sobre todo del tipo IgG, correspondió a los fosfolípidos fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y cardiolipina, en ese orden. Esto indica que las pruebas para detectar anticuerpos antifosfolípidos deben ser realizadas para mas anticuerpos que los anticuerpos aCL.⁹

Se han realizado muchos estudios para caracterizar el conocimiento de los antígenos por los diferentes anticuerpos antifosfolípidos y la existencia de un cofactor envuelto en la unión entre aaFL y fosfolípidos. Se ha identificado el cofactor como una apolipoproteína, la beta-2 glicoproteína I (beta-2GPI) o Apo-H. Ahora existen evidencias directas de que ambos, la beta-2GPI y el fosfolípido incluyen el epítipo al cual el aaFL esta dirigido.¹⁰

Por otra parte, anticuerpos anti beta-2GPI han sido encontrados en plasma y suero de pacientes con LES y con síndrome de aaFL primario.

La beta-2GPI esta presente normalmente en suero humano y posee funciones inhibitorias de la coagulación.

La secuencia de aminoácidos de beta-2GPI ha sido identificada y consiste en cinco unidades que se repiten, que pertenecen a la superfamilia de proteínas control del complemento (CCP).¹¹

Posibles mecanismos de trombosis.

No esta bien establecido si los aaFL tienen su propia actividad patogénica o aparecen como una respuesta secundaria que sigue a alteraciones celulares endoteliales que se sabe son trombogénicas.

Sin embargo, se ha sugerido que pueden participar en la alteración del balance hemostático hacia una tendencia procoagulante que resulta en trombosis.¹²

Es bien conocida la propiedad antitrombogénica del endotelio vascular sano, que esta dada por la producción de prostaciclina, la liberación de activador tisular del plasminógeno, activación de antitrombina III y activación de la proteína C por medio de la trombomodulina estimulada por trombina, la que actúa degradando los factores V y VIII en presencia de fosfolípidos y de proteína S.

Las hipótesis de los posibles mecanismos de trombosis en los pacientes con aaFL incluyen:

-Inhibición de la síntesis de prostaciclina por inhibir la disponibilidad del ácido araquidónico. Sin embargo, la inhibición de la producción de prostaciclina en pacientes con aaFL no esta clara, ya que algunos autores no la han encontrado en todos los pacientes.⁸

-Incremento de tromboxano placentario por los aaFL sin alterar la producción de prostaciclina.¹³

-Disminución de la actividad fibrinolítica.

-Aumento de la activación plaquetaria por medio de los anticuerpos antifosfolípidos o los inmunocomplejos. Este mecanismo pudiera ser responsable de la trombocitopenia en el síndrome de aaFL.^{2,14} No obstante, se ha sugerido que se requieren factores séricos adicionales para explicar la asociación de estos anticuerpos con trombosis y trombocitopenia.⁸ Anticuerpos antifosfolípidos fosfatidilserina han sido exteriorizados durante la activación plaquetaria inducida por trombina.¹⁵

-Inhibición de la precalicreina, lo que conlleva a disminución de la fibrinólisis, ya que la calicreina es uno de los proactivadores del plasminógeno.

-Inhibición de la activación de la proteína C, por inhibir la interacción entre trombina, trombomodulina y proteína C. Es conocido que la deficiencia de proteína C esta relacionada principalmente con la trombosis venosa, por lo que una supresión de su actividad reguladora podría explicar este tipo de evento trombótico.¹⁶ Otros autores han planteado una disminución de la actividad de la trombomodulina, por neutralización del efecto de los fosfolípidos por el aL de tipo IgM en la activación de la trombomodulina endotelial purificada.

-Aumento de la actividad procoagulante, lo que explicaría la existencia de trombosis arterial como resultado de una alteración de las reacciones de la coagulación en la superficie de las células endoteliales.

Este aumento de la actividad procoagulante puede ser una respuesta secundaria a la estimulación de las células endoteliales por anticuerpos, o por endotoxinas, interleucina 1 o el factor de necrosis tumoral que aumentan la expresión del factor tisular e inhiben la trombomodulina, cuyo resultado es la trombosis.⁸

El estímulo iniciador puede ser el daño de la membrana endotelial, que conlleva una alteración estructural de los fosfolípidos y la subsecuente formación de anticuerpos contra el neoantígeno.

Manifestaciones clínicas

El concepto de síndrome aaFL primario fue sugerido por Asherson y colaboradores en el 1988, e incluye como manifestaciones mayores trombosis vascular, arterial o venosa, pérdida fetal y trombocitopenia, con aL tipos IgG y/o IgM y aaCL. Los pacientes deben tener al menos una manifestación clínica mas un dato de laboratorio durante su enfermedad.

El rasgo distintivo de la presencia de aaFL es la trombosis, tanto venosa como arterial.¹⁷

La manifestación clínica más común es la tromboflebitis. Se estima que el 19% de los pacientes con trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar tienen aaFL detectados por pruebas para aL o anticuerpos aCL.¹

Cualquier territorio venoso puede estar involucrado en episodios trombóticos: vena superficial y profunda de miembros inferiores con tromboembolismo pulmonar asociado o sin el, venas renales y hepáticas, vena cava superior e inferior, vena central de la retina.

También hay casos reportados con trombosis de la vena axilar y subclavia, suprahepática, porta.²

La tromboflebitis superficial puede simular eritema nodoso si esta localizada.

La oclusión vascular cerebral es la segunda manifestación en frecuencia en el síndrome de aaFL primario. Debe sospecharse en sujetos jóvenes, particularmente del sexo femenino. Los infartos cerebrales son con frecuencia recurrentes y pueden evolucionar a la demencia (encefalopatía isquémica).^{18,19}

El daño renal no es solo por oclusión difusa de pequeños vasos, también puede haber trombosis de la arteria renal.

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes tienen trombocitopenia de moderada intensidad.¹⁴

Son frecuentes los abortos a repetición, el óbito y el sufrimiento fetal.

Otras manifestaciones clínicas son: síndrome de Sneddon (livedoreticularis, hipertensión arterial y manifestaciones neurológicas), hipertensión pulmonar, migraña, lesiones valvulares mitrales y aórticas con manifestaciones de insuficiencia cardíaca²⁰ y esplenomegalia. Se ha encontrado prueba de Coombs positiva o sin hemólisis.¹

En los últimos años se ha observado que algunos pacientes con aaFL tienen un curso clínico agudo que Asherson califica de "catastrófico" y tienen en común evidencias clínicas de livedo reticularis infartos múltiples, acrocianosis, gangrena digital, úlceras isquémicas, compromiso renal acompañado de hipertensión arterial, afectación del sistema nervioso central, dada por trastornos de conducta, labilidad emocional, confusión, estupor, convulsiones, hemiplejía y oclusión venosa. Estos pacientes pueden fallecer súbitamente.

El síndrome de aaFL secundario es mucho más frecuente en LES que en otras enfermedades del tejido conjuntivo. Alarcon Segovia, en un estudio de 500 pacientes consecutivos con LES, encuentra como manifestaciones clínicas asociadas a aaFL, trombosis venosa recurrente, trombocitopenia, anemia hemolítica, pérdida fetal recurrente y úlcera de los miembros inferiores. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron, oclusiones arteriales, mielitis transversa e hipertensión pulmonar. No se encontró relación entre aaFL y migraña y accidentes transitorios isquémicos. Los autores proponen la definición de síndrome antifosfolípido, que incluye dos o más manifestaciones clínicas junto a títulos de aaFL que rebasen en promedio cinco desviaciones estándares, la media de los sujetos normales controles, si el título de aaFL se había encontrado positivo en dos ocasiones al menos.²¹

Tratamiento

Existen controversias en cuanto a la medicación a utilizar en este síndrome, la dosis de los fármacos y los diferentes regímenes terapéuticos. Cuando las manifestaciones clínicas no están presentes, el tratamiento profiláctico no está indicado, pues solo desarrollara el síndrome el 30% de las personas con aaFL. La aparición de eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos precisa de terapéutica anticoagulante, que según algunos autores debe ser indefinida en evitación de recurrencias, descritas cuando se suspende la anticoagulación.²

Se ha observado mejoría dramática en pacientes con trombosis arterial, cerebral o de miembros inferiores en riesgo de amputación, con megadosis de metilprednisolona y ciclofosfamida endovenosa.¹

Se debe evitar el aborto o la muerte fetal en toda embarazada con positividad de aaFL con el uso de pequeñas dosis diarias de aspirina desde los primeros momentos de la gestación, siendo estas dosis, según diferentes autores, de 75 mg,¹⁷ 85 mg²² o 100 mg.²³

Si hay historia previa de trombosis, abortos o muerte fetal, se recomienda el uso simultáneo de aspirina y prednisona en dosis diaria oral de 40 mg, o de aspirina y heparina subcutánea 10 000 ud en dos subdosis diarias.²

Ensayos clínicos controlados mostraron una mejor evolución materna y fetal en el grupo que fue tratado con aspirina-heparina que el grupo que recibió aspirina-prednisona. La asociación aspirina-heparina se utilizó con una secuencia de aspirina (de la 2 a la 12 semana), heparina (de la 13 a la 32 semana) y aspirina (de la 33 a la 40 semana).²²

La gammaglobulina intravenosa y la plasmaféresis, utilizadas en casos clínicos aislados, son considerados tratamientos experimentales.²²

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Gaceta Médica de Méjico 1993; 129(1 suppl):5.
2. Buchaca Faxas E, Rodriguez Vazquez JC. Síndrome antifosfolípido: aspectos diagnósticos y terapéuticos. Rev Cub Med 1995 sep-dic; 34(3):187-94.
3. Conley CL, Hartman RC. Anticoagulant disorders caused by circulating anticoagulants in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest 1952; 31:621.
4. Feinstein DI, Rappaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. Prog Hemost Tromb 1972; 1:75.
5. Bowie E. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite anticoagulants. J Lab Clin Med 1963; 62:416.
6. Elder A, Elias M. Thromboembolic events in patients with "lupus" type anticoagulant. Thromb Haemost 1983; 50:345.
7. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA. The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. JAMA; 1988; 259(4):550-4.
8. Diaz Concepcion A, Rubio Rubio R, Almagro Vazquez J. Anticoagulante lúpico: su relación con la trombosis. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter 1990 ene-mar; 6(1):49-61.
9. Gilman-Sachs A, Lubinski J, Beer AE, Brend S, Beaman KD. Patterns of anti-phospholipid antibody specificities. J Clin Lab Immunol 1991; jun; 35(2):83-8.
10. Shi W, Chong BH, Chesterman CN. Beta 2-Glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets: Differences with lupus anticoagulants. Blood 1993 mar 1; 81(5):1255-62.
11. Valesini G, Shoenfeld Y. A new player in the antiphospholipid syndrome: the beta 2 glycoprotein I cofactor. Autoimmunity 1992; 14(2):105-10.
12. Grunebaus L, Kheiralla JC, Wiesel ML, Frayssinet JM, Goetz J, Imlei M, et al. Antiphospholipid antibodies (aPL): detection and clinical

significance. Rev Med Interne 1992 jul -aug; 13 (4):307-14.

13. Peaceman AM, Rehnberg KA. The immunoglobulin G fraction from plasma containing antiphospholipid antibodies causes increased placental thromboxane production. Am J Obstet Gynecol 1992 dic; 167 (6):1543-7.

14. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. Lancet 1993 aug 7; 342 (8867):341-4.

15. Rote NS, Ng-ak, Dostal-Johnson DA, Nicholson SL, Siekman R. Immunologic detection of phosphatidylserine externalization during thrombin -induced platelet activation. Clin Immunol Immunopathol 1993 mar; 66 (3):193-200.

16. Griffin JH. Clinical studies of protein C. Dem Thromb Haemost 1984; 10:162.

17. Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid syndrome: a common cause of thrombosis. BMJ 1993; 307:883-4.

18. Piette JC, Mechsler B, Bletry D, Frances C. Clinical approach to antiphospholipid syndrome from facts to questions (editorial). Presse Med 1992 dic 12; 21 (43):2081-4.

19. Bodiguel E. Antiphospholipid antibodies and the central nervous system. Rev Neurol Paris 1992; 148 (11):655-62.

20. Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler -Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. Ann Inter Med 1992; 116:293-8.

21. Alarcon Segovia D. Anticuerpo antifosfolípido y el síndrome antifosfolípido en pacientes con lupus eritematoso generalizado. Análisis prospectivo de 500 pacientes consecutivos. Medicina 1989; 68:353-65.

22. Lockshin MD. Le syndrome associe a anticorps antiphospholipide. JAMA 1993 nov 30; 17 (254):1019-22.

23. Balasch J, Carmona F, Lopez-Solo A, Font J, Creus M, Fabregues et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. Hum Reprod 1993; 8(12):2234-9.

Recibido: 9 de noviembre de 1996.

Aprobado: 13 de diciembre de 1996.

Dr. Rafael García Portela. Martí # 262 altos (este) apto 1 entre 27 de noviembre y Hermanos Saiz. Pinar del Río. CP. 20100. Cuba.