

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: un nuevo enfoque clínico y terapéutico en el lupus eritematoso sistémico

GUADALUPE BRAVO-VARGAS
CARLOS LAVALLE-MONTALVO*

Los anticuerpos antifosfolípidos pertenecen a los diversos grupos de autoanticuerpos que se producen en el lupus eritematoso sistémico (LES) y en algunas otras enfermedades autoinmunes.¹

Estos anticuerpos pueden identificarse por tres técnicas diferentes:

1) El anticoagulante lúpico (AL), un autoanticuerpo tipo IgG o IgM que actúa sobre el complejo activador de protrombina (factor Xa, factor V, fosfolípidos plaquetarios y iones de calcio), probablemente uniéndose a la porción de fosfolípidos del complejo e interfiriendo en la conversión de protrombina en trombina.²⁻⁵ El AL se detecta por prolongación del tiempo de tromboplastina parcial con caolina (TTP) y, en ocasiones, por prolongación del tiempo de protrombina (TP) que no se corrige al agregar plasma normal. Este anticuerpo se encuentra con mayor frecuencia en el LES, pero puede observarse también en algunas otras enfermedades autoinmunes (anemia hemolítica autoinmune, hepatitis crónica activa, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide), en neoplasias y después de la ingestión de fenotiazinas.^{6,7}

*Académico numerario.

Ambos autores: Departamento de Reumatología. Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social.

La frecuencia de AL en LES varía de 5 a 15 por ciento según diversas series.

2) Mediante la prueba tradicional de VDRL, cuyo sustrato antigénico está compuesto por cardioliipina, colesterol y lecitina, y que produce una reacción falsa positiva en pacientes con LES y en otras enfermedades autoinmunes, y puede preceder durante varios años al inicio de las manifestaciones clínicas de LES.^{1,7,8}

3) En 1983, Harris y colaboradores desarrollaron la identificación de anticuerpos anticardioliipina (AACL) por radioinmunoanálisis (RIA) en fase sólida y posteriormente por el método de ELISA; ambas técnicas son 200 a 400 veces más sensibles que la prueba de precipitación utilizada para la detección de VDRL,^{9,10} y tienen la ventaja de ser muy sensibles (detectan un mayor número de pacientes con estos anticuerpos) y de que los resultados se expresan en forma cuantitativa. Por otra parte, los sueros VDRL-falsos positivos generalmente dan resultados positivos a títulos bajos con el método tradicional y no correlacionan con los títulos de AACL (es frecuente que pacientes con títulos elevados de AACL tengan VDRL negativo).¹¹

Desde 1963 se conoce la asociación de AL con VDRL falso positivo y procesos trombóticos venosos o arteriales en pacientes con LES,¹² relación que ha sido confirmada en numerosos estudios, al igual

que la asociación de AL con abortos de repetición y muerte intrauterina en productos de pacientes con LES.^{13,14} Recientemente se ha comunicado asociación importante de AACL con AL, trombosis arterial o venosa, trombocitopenia, abortos de repetición, muerte intrauterina y alteraciones neurológicas.^{1,3,7,9}

Estudios recientes han demostrado que algunos anticuerpos antifosfolípidos con diferentes especificidades presentan reacción cruzada con otros fosfolípidos, probablemente debido a la similitud antigénica que depende de los grupos fosfodiéster o diacilglicerol que los integran; así, algunos reaccionan en forma cruzada con el ácido desoxirribonucleico, en tanto que otros tienen efecto de AL y pueden identificarse en pacientes con AACL y VDRL falsamente positivos, pero son diferentes de los anticuerpos antifosfolípidos presentes en pacientes con sífilis que tienen VDRL positivo.¹¹⁻¹⁵

No se conocen los mecanismos por los que los anticuerpos antifosfolípidos producen trombosis, que es la manifestación más frecuente en los pacientes que poseen estos autoanticuerpos. Este fenómeno se ha tratado de explicar al través de tres posibles mecanismos:

a) Los anticuerpos antifosfolípidos pueden reaccionar con los fosfolípidos de las membranas de las células endoteliales, impidiendo la liberación del ácido araquidónico, disminuyendo la producción de prostaciclina y favoreciendo así la agregación plaquetaria.¹⁴

b) Reaccionando en forma cruzada con los fosfolípidos de las plaquetas, activándolas y favoreciendo su agregación.¹⁶

c) Inhibiendo la liberación de activador del plasminógeno, disminuyendo la conversión de plasminógeno en plasmina, y por ende la fibrinólisis.¹⁷

Recientemente se ha sugerido que los ACL reaccionan en forma cruzada con las membranas de las células endoteliales.¹⁸

El estudio original de Harris y colaboradores, mostró que 61 por ciento de los pacientes con LES exhibían títulos elevados de ACL asociados con trombosis arterial o venosa y con trombocitopenia.⁹ Estudios posteriores han confirmado estas asociaciones clínicas con ACL, así como mayor frecuencia de pérdidas fetales y de alteraciones neurológicas.¹⁹⁻²²

Las complicaciones trombóticas en pacientes con AACL incluyen trombosis venosa o arterial de grandes vasos, tromboembolia pulmonar, trombosis arterial cerebral, mesentérica o coronaria, trombosis de las venas porta, cava, suprahepáticas, renales y central de la retina; todas ellas complicaciones que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes.^{1,23-25}

En la experiencia de los autores, se observó trombosis arterial o venosa de repetición en la tercera parte de 74 pacientes con títulos elevados de ACL (mayores de seis desviaciones estándar de los controles normales);²⁶ este mismo grupo mostró trombocitopenia en 48 por ciento de los casos y manifestaciones neurológicas en 32 por ciento; 48 por ciento exhibieron AL y VDRL falsamente positivos pero no hubo correlación con anti-DNA nativo, cuya frecuencia fue similar en pacientes con AACL elevados o negativos. Asimismo no se encontró una frecuencia mayor de abortos de repetición o de muerte intrauterina en una población abierta de enfermas con LES en etapa reproductiva, lo que concuerda con otros estudios.²⁷ Sin embargo, esto no habla en contra de la frecuente asociación de AACL con muerte fetal.

Es un hecho interesante que en esta serie de pacientes con LES y títulos elevados de AACL en el suero sanguíneo se hayan observado, como manifestaciones iniciales, alteraciones neurológicas, trombocitopenia o trombosis venosa o arterial, que no ocurrieron en ninguno de los pacientes con LES y ACL negativos. También se encontró que estas complicaciones clínicas se presentan con mayor frecuencia y en forma repetida en los pacientes con los títulos más elevados de AACL (mayores a 10 desviaciones estándar sobre los controles normales).²⁶

En ausencia de evidencia clínica o serológica de enfermedad del tejido conjuntivo, la asociación de las manifestaciones clínicas mencionadas con AACL, se conoce como "síndrome de anticuerpos antifosfolípidos"

Los autores han estudiado en forma prospectiva, a diez pacientes con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.²⁸ Las manifestaciones más frecuentes fueron: obstrucción arterial extensa de miembros superiores o inferiores (5 casos), trombosis de la arteria cerebral (2 casos), mielitis transversa (2 casos), y tromboflebitis de repetición (un caso). El tiempo de evolución del cuadro clínico varió de dos a seis semanas. Todos recibieron dosis elevadas de corticosteroides y ciclofosfamida, con resultados satisfactorios: en cinco casos hubo recuperación *ad integrum* del cuadro de insuficiencia arterial, a pesar de que antes del tratamiento las alteraciones angiográficas eran bastante extensas (Figs. 1 y 2). Hubo mejoría notable en tres pacientes que tenían de tres a cuatro semanas de evolución, quedando como secuela necrosis de uno o dos pulpejos; finalmente, en dos casos que tenían más de cinco semanas de evolución, fue necesario amputar una extremidad. En las piezas anatómicas se encontró trombosis arterial extensa, con arteritis segmentaria en un caso y trombosis sin evidencias de vasculitis en el otro. Durante el tiempo de observación, que ha sido de tres años, cuatro pacientes han

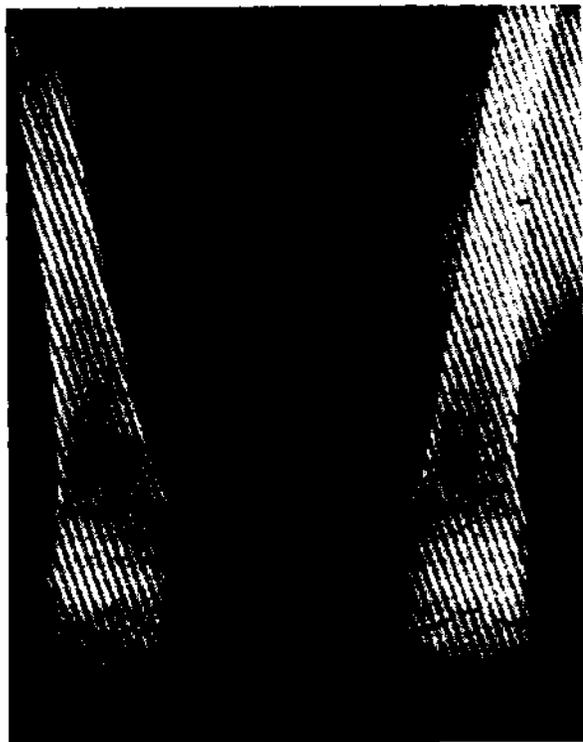


FIG. 1. Angiografía de miembros inferiores que muestra escasa circulación colateral.

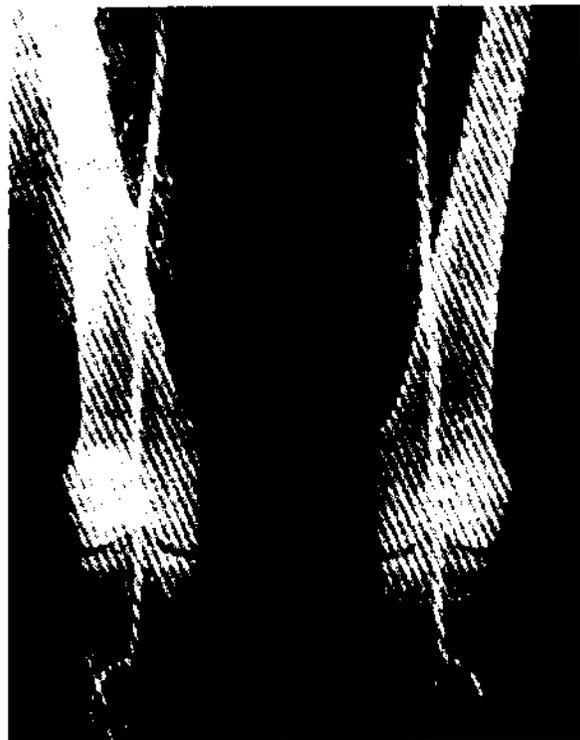


FIG. 2. Angiograma de miembros inferiores postratamiento (pulsos de metilprednisolona), que muestra normalización del flujo arterial.

ido reuniendo lentamente cuatro o más criterios para el diagnóstico de LES.

Lo anterior constituye un nuevo enfoque para el estudio y el tratamiento de un subgrupo de pacientes que anteriormente se diagnosticaban como arteritis inespecífica o arteritis no clasificable y, que por falta de tratamiento oportuno y adecuado, eran sometidos a cirugía radical (amputación) o quedaban con secuelas neurológicas importantes. La experiencia obtenida enfatiza la necesidad de realizar determinaciones de VDRL, AL y AACL en enfermos con obstrucciones arteriales o venosas, con o sin enfermedad subyacente que explique estas complicaciones, máxime si se trata de pacientes jóvenes. En la actualidad no existe un criterio uniforme para tratar a pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, relacionado o no a LES, aunque en el caso de asociación con enfermedad del tejido conjuntivo (LES) y demostración histológica de vasculitis, está indicada la administración de dosis altas de corticosteroides e inmunodepresores (ciclofosfamida intravenosa). Se ha observado disminución de los títulos de AL con dosis elevadas de corticosteroides, tratamiento que ha dado como resultado partos normales a término.²⁹ Sin embargo, la respuesta favorable que se observa en las diluciones del AL no siempre se observa en los títulos de

ACL; hay controversia en relación con la modificación de los títulos de estos últimos con el tratamiento; en general, la respuesta es impredecible y, en la experiencia de los autores no se han encontrado variaciones significativas de los títulos de ACL durante el tratamiento, con excepción de los pacientes sometidos a plasmaferesis, en quienes sí se observa descenso en los títulos de estos anticuerpos. En lo que sí existe cierta uniformidad de criterio es en la necesidad de anticoagular crónicamente a estos enfermos, ya que se ha demostrado que la suspensión de anticoagulantes coincide con la aparición de nuevos episodios trombóticos.²⁸

En la actualidad hay muchas preguntas por dilucidar en relación con este síndrome: la asociación de fenómenos trombóticos, trombocitopenia, alteraciones neurológicas y muerte fetal con AACL, no significa necesariamente que estos anticuerpos sean los directamente responsables de estas complicaciones. Para precisar estos aspectos se requieren estudios de especificidad de los diferentes anticuerpos antifosfolípidos y de los mecanismos por los cuales se produce trombosis. Igualmente, se requieren estudios controlados a largo plazo para determinar el tratamiento oportuno de estos enfermos, que debe extenderse a clínicas de neurología, angiología, cardiología y obstetricia. Por el momento sólo es

posible precisar que existe asociación clínica de títulos elevados de AACL con fenómenos trombóticos arteriales o venosos y que estos pacientes requieren observación a largo plazo para dilucidar si corresponden al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o si están asociados con alguna enfermedad autoinmune subyacente.

Referencias

- Harris E N, Gharavi A E, Hughes G R V: *Anti-phospholipid antibodies*. Clin Rheum Dis, 1985; 11:591.
- Hughes G R V, Mackworth-Young C G, Harris E N, Gharavi A E: *Veno-occlusive disease in SLE: possible association with anticardiolipin antibodies*. Arthritis Rheum, 1984; 27:1071.
- Harris E N, Loizou S, Englert H: *Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant*. Lancet, 1984; 11:1099.
- Bory M L, Colaco C B, Gharavi A E: *Thrombosis in SLE: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant*. Brit Med J, 1983; 287:1021.
- Carreras L O, Vermeylen J G: *Lupus anticoagulant and thrombosis-possible role of inhibition of prostacyclin formation*. Thrombosis Haem, 1982; 48:28.
- Shapiro S, Thiagarajan P: *Lupus anticoagulant*. Prog Hemost Thromb, 1982; 6:263.
- Sukenic S, El-Rocy A, Shoenfeld Y: *Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in SLE*. Acta Haemat, 1986; 76:86.
- Harvey A M, Shulman L E: *Connective tissue disease and chronic biologic false positive test for syphilis (BFP reaction)*. Med Clin N Amer, 1986; 50:1271.
- Harris E N, Gharavi A E, Boey M L: *Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in SLE*. Lancet 1983; 11:1211.
- Loizou S, McCrea J D, Rudge A C, Reynolds A y col: *Measurement of anticardiolipin antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardisation and quantitation of results*. Clin Exp Immunol, 1985; 62:738.
- Harris E N, Gharavi A E, Loizo E y col: *Crossreactivity of antiphospholipid antibodies*. J Clin Lab Immunol, 1985; 16:1.
- Bowie E J W, Thompson J H, Pascuzzi C A: *Thrombosis in SLE despite circulating anticoagulant*. J Lab Clin Med, 1983; 62:416.
- Mueh J R, Herbst K D, Rapaport S I: *Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant*. Ann Intern Med, 1980; 92:156.
- Carreras L O, Defreyn G, Machin E: *Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation*. Lancet, 1981; 1:244.
- Johansson E A, Lassus A: *The occurrence of circulating anticardiolipin in patients with syphilis and biologically false positive antilipoidal antibodies*. Ann Clin Res, 1974; 6:105.
- Elias M, Eldor A: *Thromboembolism in patients with the lupus type circulating anticoagulant*. Arch Intern Med, 1984; 144:510.
- Byron M A: *The clotting defect in SLE*. Clin Rheum Dis, 1982; 8:137.
- Smith C D, Hashemi S, Izaguirre C A y col: *Cross-reactivity of anti-DNA and anti-cardiolipin antibodies with endothelial cells*. Arthritis Rheum, 1986; 29:522 (Res).
- Harris E N, Chan J K H, Asherson R A y col: *IgG anticardiolipin antibody (ACAG): possible predictor for thrombosis, thrombocytopenia, and recurrent abortion*. Arthritis Rheum, 1985; 28:538 (Res).
- Harris E N, Gharavi A E, Hegde V y col: *Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenia purpura*. Br J Haematol, 1985; 59:227.
- Harris E N, Asherson R A, Gharavi A E y col: *Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: association with anticardiolipin antibody*. Br J Haematol, 1985; 59:227.
- Derue G, Englet H, Gharavi A E y col: *Fetal loss in systemic lupus; association with anticardiolipin antibodies*. Br J Obstet Gynecol, 1985; 5:207.
- Asherson R A, Lanham J G, Hull R G y col: *Renal vein thrombosis in SLE: association with the "lupus anticoagulant"*. Clin Exp Rheumatol, 1984; 2:75.
- Harris E N, Gharavi A E, Asherson R A y col: *Cerebral infarction in SLE associated with anticardiolipin antibodies*. Clin Exp Rheumatol, 1984; 2:47.
- Hall S, Beuttner H, Harvinder L S: *Occlusive retinal vascular disease in SLE*. J Rheumatol, 1984; 11:846.
- Duarte C, Capin R, Jara L J y col: *Anticuerpos anticardiolipina en lupus eritematoso sistémico*. (Res). XV Congreso Mexicano de Reumatología, 1987. p 32.
- Harmon C E, Lee L A, Provost T T: *Anticardiolipin antibodies in normal and lupus pregnancies*. Arthritis Rheum, 1986; 29:596.
- Bravo M G, Duarte C, Lavalle C: *Obstrucción arterial y/o venosa y manifestaciones neurológicas en pacientes con datos de enfermedad autoinmune semejante a lupus eritematoso sistémico y su relación con anticuerpos anticardiolipina*. (Res). Mem XV Congreso Mexicano de Reumatología, 1987. p 25.
- Lubbe W F, Butler W S, Palmer S J, y col: *Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant*. Lancet, 1983; 1:1361.
- Asherson R A, Chan J K, Harris E N y col: *Anticardiolipin, recurrent thrombosis, and warfarin withdrawal*. Ann Rheum Dis, 1985; 12:823.