

I N M U N O L O G I A

SÍNDROME DEL ANTICUERPO ANTIFOSFOLÍPIDO Y TROMBOSIS

Marianela Trejos Herrera*
María de los Angeles Montalbán González*

SUMMARY

Antiphospholipid antibodies (APL), are immunoglobulins of IgG, IgM or IgA types directed towards phospholipid mainly with a negative charge. They are responsible for false positive serologic test for syphiles; also they cause anticardiolipin antibodies, among other phospholipids. To them, has been attributed some obstetrics pathogenicity such as recurrent abortions or fetal deaths as well as thrombotic events (venous, arterial or the microcirculation) as well as thrombocytopenia, among others. These clinical manifestation and the presence of APL antibodies in patients without any other explanation, is given the name of primary APL syndrome. When there is an autoimmune disease

such as lupus erythematosus (SLE) this is them called secondary APL syndrome.

PALABRAS CLAVE:

Anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antifosfolípido, pruebas diagnósticas, aspectos clínicos, aspectos terapéuticos, trombosis.

INTRODUCCION

En 1952, Conley y Hartman describieron dos pacientes con Lupus Eritematoso Diseminado que presentaban un anticoagulante circulante, no dializable y no dirigido contra ningún factor específico de la coagulación; desde entonces muchos autores se han interesado en este efecto hemostático. El término anticoagulante lúpico

(AL), fue introducido por Feisstein y Rapaport en 1971 y aunque reiteradamente se ha señalado como incorrecto, ya que estos anticoagulantes pueden presentarse asociados a otras patologías o individuos por los demás sanos, su uso a quedado establecido. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) se puede definir como la asociación de accidentes tromboticos (venosos, arteriales o de la microcirculación), o abortos a repetición o trombocitopenia autoinmune, con una prueba analítica positiva para anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (AAC), que persiste al menos 8 meses. La asociación de uno de los datos serológicos con una de las características clínicas antes señaladas, permiten establecer el diagnóstico (6,12,13). Desde el punto de vista clínico, los anticuerpos

* Laboratorio Clínico, Hospital San Carlos.

antifosfolípidos (AAFL) no están asociados normalmente con tendencia hemorrágica (6). Los AAFL incluyen reaginas, el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (ACC). El síndrome antifosfolípido se divide en "primario (sin enfermedad de base) y secundario" (en presencia de LES y otra enfermedad autoinmune). Hasta ahora, no existe evidencia que indique que el SAAF primario difiera del secundario ni en lo que respecta a la naturaleza de los anticuerpos antifosfolípidos, ni en la prevalencia o evolución de las complicaciones clínicas.

COMO SE PRODUCEN EN EL HUMANO LOS AAF/AL?

Recientemente se ha propuesto que los fosfolípidos hexagonales, que pueden aparecer por remodelación de las membranas celulares y en condiciones patológicas (infarto de miocardio), juegan un papel etiológico en la aparición de los AAFL, lo que refleja una respuesta inmune dependiente de la estructura fosfolípídica (12,13). Algunos autores explican que siguiendo la exposición de una superficie procoagulante en el flujo sanguíneo la beta - 2 - glucoproteína (β_2 GP₁) y la protrombina se unen a la superficie y modifican su estructura conformacional. De esta forma ellas llegan a ser inmunogénicas e inducen la producción de los anticuerpos antifosfolípido. De la misma forma, la superficie procoagulante puede catalizar las reacciones de la coagulación dependientes de fosfolípido, dirigiendo así a trombosis. De esta forma, los anticuerpos antifosfolípidos pueden ser considerados como marcadores útiles de un estado protombótico y no

como un factor de riesgo de trombosis por si mismo (2).

NATURALEZA Y MECANISMOS DE ACCION ANTICOAGULANTE Y DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Los AAFL son responsables de la serología luética reagínica (pruebas tipo VDRL) falsamente positiva. Estos anticuerpos reconocen una variedad de proteínas cuando forman complejos con fosfolípidos aniónicos u otras superficies cargadas negativamente. La evidencia actual sugiere que los AAFL no solo interfieren con las propiedades antitrombóticas de la membrana de la célula endotelial relacionadas a los fosfolípidos, sino que también potencian algunas propiedades protrombóticas del endotelio y activan plaquetas. Se pueden clasificar en:

• Anticoagulante lúpico (AL):

Son inmunoglobulinas cuyo isotipo más frecuente es el IgG presentando también IgM y la asociación de ambos (6). Está dirigido contra el complejo formado por la protombina humana con los fosfolípidos aniónicos y no contra los fosfolípidos mismos (13). En cuanto a su mecanismo de acción se sabe que interfiere con la función que los fosfolípidos ejercen en el proceso de la coagulación sanguínea pero no neutraliza la actividad de ningún factor de coagulación en forma individual. Se ha demostrado que los AL tienen especificidad inmunológica contra fosfolípidos aniónicos y que en consecuencia bloquean la unión de factores vitamina K dependientes a superficies fosfolípicas. La cual está mediada por calcio. (12,13).

• *Anticuerpos Anticardiolipina (AAC):*
Son inmunoglobulinas cuyo isotipo más frecuente es el IgG, seguido del IgM y en menor medida del IgA (6). Títulos elevados de ACC aumentan el riesgo de manifestaciones trombóticas y obstétricas hasta 80%. Los AAC están dirigidos contra el complejo formado por la cardiolipina con la beta - 2 - glicoproteína, una proteína plasmática con propiedades anticoagulantes (3). Algunos AL pueden también estar dirigidas contra el complejo que los fosfolípidos forman con la beta - 2 - glicoproteína. En trabajos recientes se ha logrado la separación de ambos tipos de anticuerpos en la mayor parte de los pacientes utilizando columnas de agarosa o poliestireno conteniendo fosfolípidos aniónicos inmovilizados o por otros métodos de modo que los AAC carecerían de actividad anticoagulante en la mayor parte de los casos y los AL no se ligarían a la cardiolipina u otros fosfolípidos aniónicos (6). En un estudio los pacientes con AL, tuvieran o no AAC, el 61% sufrían SAAF mientras que los que presentaban AAC, con o sin AL, solo lo sufrían el 31% (7).

ASOCIACIONES CLINICAS DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Patología asociada a los anticuerpos antifosfolípidos:

Lupus eritematoso sistémico (34% de los casos con AL y 44% con AAC)

Artritis reumatoidea

Otras enfermedades autoinmunes

Exposición a fármacos (clorpromacina, fenotiacinas, procamamida, etc)

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Paraproteinemias

Individuos aparentemente sanos

ANTICUERPOS**ANTIFOSFOLIPIDOS Y TROMBOSIS**

En una revisión de Love y Santero, que comprende más de 1000 pacientes con LES, se concluye que los pacientes con LES y AAFL tienen una elevada tendencia trombótica (40%) en comparación a otras enfermedades diferentes al LES que también presentan AAFL (22%) (5). La aparición de AL o AAC tras cuadros infecciosos especialmente virales, es frecuente en niños, pero es pasajera y no se acompaña casi nunca de trombosis. (6,8). Tampoco suele observarse la trombosis en los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con infecciones oportunistas que presentan AL, ni en los homosexuales o hemofílicos infectados por VIH, que con mucha frecuencia tienen títulos elevados de AAC (6). En pacientes con AAFL asociados a exposición a fármacos, la incidencia de trombosis es muy baja o nula en la mayoría de las series, pero en algunos estudios es por lo contrario elevada, siendo difícil explicar esta discordancia. Con respecto al SAAF primario, es decir en el que no se puede demostrar la existencia de ninguna enfermedad subyacente, la frecuencia de trombosis podría ser similar al LES (35% versus 38% respectivamente) (6,9). La trombosis asociada a la presencia de AL o AAC puede afectar al territorio venoso (extremidades inferiores y tromboembolismo pulmonar), al arterial (grandes arterias cerebrales) o a la microcirculación (renal y suprarenal). Los AAFL se han relacionado con manifestaciones neurológicas no trombóticas como epilepsia, síndrome de Guillain-Barré y migraña; lesiones cutáneas (Livedo

Reticularis) y otras patologías como Hipertensión aguda pulmonar, prueba de Coombs, síndrome de Evans y síndrome Postparto. Los estudios dedicados a investigar el papel pronóstico de los AAFL en pacientes coronarios son prospectivos, donde se ha encontrado una elevada frecuencia de AAFL en supervivientes de Infarto Agudo del Miocardio (IAM), pero no su influencia en la mortalidad, la recidiva de IAM o el ictus no hemorrágico (6).

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Dos preguntas básicas surgen con respecto a la aplicación de la terapéutica anticoagulante en pacientes con AAFL:

1• *En pacientes que no han sufrido accidentes trombóticos está justificada, la anticoagulación a título profiláctico?* La respuesta sería que probablemente el riesgo trombótico es demasiado bajo para justificar la morbilidad del tratamiento anticoagulantes (6).

2• *El tratamiento anticoagulante iniciado tras trombosis venosa o embolismo pulmonar en pacientes con AAFL. Debe prolongarse a plazo indefinido?* La actitud más racional es valorar el riesgo trombótico en función de la enfermedad de base de modo que solo en pacientes con LES y AAFL dada la elevada tendencia trombótica de esta asociación estaría justificado mantener la anticoagulación a largo plazo (6).

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS**Y ABORTO A REPETICION**

Una serie de publicaciones han señalado una fuerte asociación entre AL y AAFL. El solo diagnóstico de LES incrementa el riesgo relativo de aborto en 2,5 veces siendo de nuevo significativamente aumentado por la posibilidad de las pruebas para AAFL mostrándose los AAC como más sensibles y el AL como más específico en la predicción de la pérdida fetal (4). Las complicaciones obstétricas se intentan explicar por trombosis placentarias. Otra posibilidad sería la hipotética acción de los AAFL sobre los fosfolípidos de la membrana trofoblástica, que bloquearían el anclaje del receptor para el factor de crecimiento trofoblástico. En cuanto al valor predictivo sobre el riesgo de aborto que pueda poseer la positividad de las pruebas analíticas para AAFL cabe decir que en mujeres sin previa historia de aborto espontáneo o muerte fetal no podría considerarse un factor de riesgo. Por el contrario en mujeres con varios abortos el valor predictivo que posee la presencia de AAFL parece claro según los resultados del estudio italiano de casos controles de Parazzini et al. Los de tipo IgG se mostraron como el marcador más específico, por encima del AL y AAC de tipo IgM (11). En cuanto a la actitud terapéutica ante estos pacientes en vista a prevenir el aborto o la muerte fetal se han ensayado diversos tratamientos que pueden ser divididos en:

- *inmunosupresores* (prednisona, azatioprina o gammaglobulina i.v.)
- *antiagregantes* (aspirina)
- *anticoagulantes* (heparina) aunque muchas veces la terapéutica consiste

en la asociación de algunos de estos fármacos. En la literatura se recomienda la asociación de heparina y aspirina ya que se han obtenido resultados satisfactorios. También se ha usado el tratamiento con corticoides y ácido acetilsalicílico el cual ha mostrado eficacia con pocos efectos secundarios materno fetales (10).

TROMBOCIPOTENIA

Es uno de los síntomas por definición del SAAF y se presenta con frecuencia en pacientes con LES siendo en general moderada con niveles superiores a $50.000/\text{mm}^3$ y rara vez da lugar a manifestaciones clínicas. En cuanto a la posibilidad de que los propios AAFL puedan contribuir al desarrollo de la trombocitopenia es un tema que no se ha aclarado, pero no se descarta si, en principio, se acepta la existencia de la unión de estos anticuerpos a las plaquetas, lo que podría inducir su secuestro en el SMM aunque dicha unión no ha sido confirmada en ningún estudio reciente (6,13). También se ha sugerido que la unión de los AAFL a las plaquetas daría lugar a la activación de éstas, lo que podría actuar como mecanismo promotor de trombosis probablemente a través de un incremento en la síntesis de tromboxano A_2 ($\text{Tx}A_2$) que se reflejaría en un incremento de la eliminación urinaria de su metabolito el tromboxano B_2 ($\text{Tx}B_2$) habiéndose publicado que los fragmentos Fab (ab) $_2$ de la IgG de pacientes con AL y AAC incrementan la agregación de plaquetas normales y su liberación de serotonina frente a dosis de trombina, a la vez que aumenta la síntesis de $\text{Tx}A_2$ (6).

TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

El establecimiento de la presencia de los AL, de acuerdo con las recomendaciones del subcomité para la estandarización de anticoagulantes lúpicos (3) comprende tres etapas:

1 • De despistaje, en que se determina si existe una prolongación de pruebas coagulométricas con bajo contenido en fosfolípidos, como el TTPA (preferiblemente usando cefalina diluida), el tiempo de coagulación del caolín o el tiempo de veneno de víbora de Russel diluido (TVVRD).

2 • Demostración de la presencia de un anticoagulante mediante la falta de corrección de dicha prolongación por la mezcla del plasma problema con el plasma control.

3 • Pruebas inmunológicas (ELISA), que pueden aplicarse a diversos fosfolípidos (fosfatidiserina, fosfatidiletanolamina, cardiolipinas), pero que en la práctica se suele limitar a la valoración de los AAC.

En resumen la investigación de los AAFL debe comprender pruebas coagulométricas para identificar los AL y pruebas inmunológicas para los AAC. Tanto AL como ACC, no se presentan siempre juntos, por lo que no es correcto sustituir la investigación de los AL por pruebas inmunológicas sobre soporte sólido (ELISA), aunque estas abarquen otros fosfolípidos además de la cardiolipina (1).

CONCLUSIONES

Los anticuerpos antifosfolípidos son encontrados en una variedad de desórdenes clínicos, pero las consecuencias clínicas de estos anticuerpos parecen inciertas. La presencia de an-

ticoagulante lúpico y/o AAFL ha sido asociada con trombosis, abortos a repetición y trombocitopenia. Tales asociaciones son probablemente más significativas en pacientes con Lupus eritematosos Sistemático (LES), pero más cuestionables en pacientes con otros cuadros diferentes al LES. Sin embargo, los AAFL pueden ser considerados como marcadores útiles del estado protombótico y no como factor de riesgo por trombosis por sí mismo. A pesar del reconocimiento del Síndrome Antifosfolípido primario y secundario, se necesitan hacer todavía suficientes estudios clínicos para describir la semiología de las enfermedades asociadas a AAFL.

RESUMEN

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAFL) son inmunoglobulinas (Ig) de clase IgG, IgM o IgA, dirigidas contra fosfolípidos (FL) principalmente de carga negativa, y son responsables de la serología lútica reagénica falsamente positiva (SLFP), el anticoagulante lúpico (AL) y la positividad de los anticuerpos anticardiolipina (AAC) y entre otros FL. A estos anticuerpos se les ha atribuido patogenicidad en las manifestaciones obstétricas en forma de abortos o muertes fetales, accidentes trombóticos (venosis, arteriales o de la microcirculación), y trombocitopenia entre otras. Estas manifestaciones clínicas y la presencia de AAFL en una persona sin ninguna enfermedad que lo explique, se tiende a denominar Síndrome Antifosfolípido Primario (SAFP) y secundario en presencia de LES u otra enfermedad autoinmune.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Exner T, Triplett D A, Taberner D, Machin D T Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC subcommittee for the Standarization of lupus anticoagulants. Thromb-Haemost 1991, 65:320-22
- 2) Galli, M; Bevers, E. Blood Cell Lipid Asymmetry and Antiphospholipid Antibodies. Haemostasis 1994, 24: 183-190.
- 3) Jordi R, Ordi J, Pico M, Durán-Suárez J. A. Anticuerpos antifosfolípidos y trombopenia. Biol Clin Hematol 1991, 13: 65-67
- 4) Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients. Lupus 1993, 2: 125-131
- 5) Love PE, Santoro S.A. Antiphospholipid, Antibodies, Anticardiolipin and the lupus anticocagulante in Sistmes lups erythematosus (SLE) and in non - SLE disorders, prevalence and clinical significance. Ann Intern. Med 1990, 112: 682-698.
- 6) Martínez Brotons F. Síndrome del anticuerpo antifosfolípido y trombosis. Rev. Clin. Espan. 1994, monográfico Num 2, Junio.
- 7) Moga I, Romeu A, González L, Pac V, Martínez - Brotons F, Mestre M. Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome antifosfolípidos, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulantes lúpico. And Med Intern 1990; 7 (suppl 1): 31.
- 8) Montagud M, Muñoz Dias E, Font Cuberta J. Anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, Biol Clin Hematol 1991, 13:57-62.
- 9) Ordi J, Selva A. Síndrome antifosfolípido primario. Biol Clin Hemal 1991. 13:53-56
- 10) Ordi J, Selvap, Martínez Costa, et al. Tratamiento de pacientes gestantes con anticuerpos antifosfolípidos. Biol Clin Hematol 1991, 13: 95-100
- 11) Parazzini F, Acaica B, Faden D, Zovotti M, Murelli G, Cartelazzo S. antiphospholipid antibodies in recurrente abortion Obstet. Gynecol 1991. 77: 854-858.
- 12) Ruiz Argüelles. G; Ruis Argüelles. A. El Síndrome antifosfolípido pp 637-645. Tn: López Borrasca, Antonio - Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. 1992. Ediciones Universidad de Salamanca, España.
- 13) Said P. B. Marinuzzo M. E, Carreras LO. Fisiopatología del síndrome antifosfolípido, sangre 1993, 39 (2): 131-138.

**NORMAS PARA LA PUBLICACION DE TRABAJOS
EN REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y
CENTROAMERICA**

1. Los trabajos deben ser originales e inéditos y por tanto no haber sido publicados.
2. Los trabajos deben entregarse escritos a máquina o computadora, a doble espacio y corregidos debidamente por su autor o autores.
3. Todo trabajo debe venir ordenado en la forma que internacionalmente se reconoce.
4. Es obligatorio, que éste, sea acompañado de una seria bibliografía, en orden alfabético, que coincida con las citas del texto y debidamente ordenada, como se hace en el INDEX MEDICO.
5. Se aceptan fotografías y gráficos en tinta china, el costo de los mismos corre por cuenta de los autores.
6. Se exige un resumen en español y otro en inglés, en otros idiomas, no es obligatorio, pero si el autor lo desea, podemos incluirlos.
7. El autor del trabajo tiene derecho a cinco ejemplares. Si son varios los autores, recibirán de dos a tres, según el número de autores. En caso de desear separatas, este deseo debe manifestarse desde que se entrega el trabajo a nuestro editorial. El costo de estos reimpresos corre por cuenta del solicitante.
8. Una vez publicado el trabajo inédito en REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA, se puede reproducir en otra revista médica, siempre y cuando, se solicite la reproducción y se cite el nombre de nuestra revista como primicia de su publicación.
9. La dirección, redacción y consejo científico y editorial, se reservan el derecho de rechazar corregir, etc., los trabajos que no se ajusten a las normas de publicación científica.