

Veinte años del síndrome antifosfolipídico: pasado, presente y futuro

Twenty years of the antiphospholipidic syndrome: past, present and future

JOSÉ A. GÓMEZ-PUERTA, RICARD CERVERA • BARCELONA, ESPAÑA
MUNTHYER A. KHAMASHTA • LONDRES, REINO UNIDO

Introducción

Hace casi cien años que se describieron las primeras pruebas reagínicas como técnicas de detección de infecciones treponémicas, las cuales se fueron perfeccionando a lo largo del siglo pasado y permitieron reconocer a algunos pacientes que presentaban falsa positividad de dichas pruebas y desarrollaban enfermedades autoinmunes y trombosis. Así mismo, en los años cincuenta del pasado siglo se describió el fenómeno "anticoagulante lúpico", y se observó que se asociaba en muchas ocasiones a la presencia de serología luética falsamente positiva. Pero no fue hasta hace sólo 20 años, que el doctor Graham Hughes describe por primera vez la asociación de manifestaciones trombóticas, abortos, enfermedad neurológica y la presencia de anticoagulante lúpico como constitutivos de un síndrome no descrito previamente como tal (1). Desde entonces, las investigaciones llevadas a cabo por el equipo del doctor Hughes en los hospitales londinenses de Hammersmith y, posteriormente, de St Thomas han permitido que el síndrome antifosfolipídico (SAF) haya ganado un sitio muy importante entre las enfermedades autoinmunes alrededor de todo el mundo (2, 3).

La identificación de pacientes que padecían trombosis acompañadas de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) sin la presencia de manifestaciones características del lupus eritematoso sistémico (LES) o la presencia de anticuerpos antinucleares llevó a la descripción cinco años después del SAF primario (4), el cual con el paso de los años ha adquirido su propia "personalidad" pasando de ser la "hermana menor" del LES a una entidad con características propias y cada vez más identificada en la práctica clínica. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes con SAF primario ha permitido definir que estos pacientes raras veces evolucionan a un LES u otra enfermedad autoinmune y permanecen como SAF primario a pesar del paso de los años (5).

El papel de los AAF no sólo se ha quedado en su participación en accidentes trombóticos de la macrocirculación como claro factor de riesgo independiente en la enfermedad cerebrovascular, el infarto agudo de miocardio o la trombosis venosa profunda, entre otros, sino que también participa en otros múltiples procesos trombóticos tales como en la reestenosis de endoprótesis vasculares, trombosis postrasplante de órganos sólidos, tales como riñón (6) o hígado (7) y más recientemente, se ha asociado también la presencia de dichos anticuerpos a una incidencia mayor de fallos en la fertilización embrionaria *in vitro* e infertilidad (8). Precisamente, el SAF se ha convertido en un tema de suma importancia en el ámbito obstétrico, no en vano actualmente es la principal causa tratable de pérdidas fetales recurrentes. Los AAF intervienen durante todas las fases de la gestación, produciendo alteraciones en la implantación placentaria, además de conferir un riesgo sustancialmente importante para el desarrollo de preeclampsia, insuficiencia uteroplacentaria y prematuridad. Un buen consejo prenatal, un seguimiento ecográfico y clínico y un tratamiento antiagregante o anticoagulante, si es el caso, son mandatorios para tener un embarazo exitoso en estos pacientes (9).

Recibido: 11/04/03. Aceptado: 21/04/03
Dres. José A. Gómez- Puerta y Ricard Cervera: Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Institut Clinic d'Infeccions i Immunologia, Hospital Clinic, Barcelona, Cataluña, España; Dr. Munther A. Khamashta: Lupus Research Unit, The Rayne Institute, St Thomas' Hospital, Londres, Reino Unido.
Correspondencia: Dr. Ricard Cervera
Servei de Malalties Autoimmunes
Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036-
Barcelona, Cataluña, España.
Teléfono/Fax: 34. 93. 227. 57. 74
E-mail: rcervera@clinic.ub.es

Anticuerpos antifosfolipídicos: trombosis y aterosclerosis

El paso de los años no sólo nos ha permitido conocer las características clínicas de este síndrome sino que también nos ha enseñado sobre su patogénesis. Los modelos animales, tanto espontáneos como experimentales, desarrollados por Shoenfeld et al (10) nos han permitido entender la patogenidad de sus características *in vitro* y su fisiopatogenia y nos ha permitido vislumbrar nuevas estrategias terapéuticas.

Merece especial comentario la creciente asociación entre los procesos autoinmunes como el SAF y la aterosclerosis. Los AAF no solamente tienen unas propiedades procoagulantes, sino también proaterogénicas, demostradas mediante modelos animales y ensayos clínicos en los que se ha evidenciado un incremento de accidentes cardiovasculares en los pacientes con AAF (11).

Las manifestaciones trombóticas del SAF en algunas ocasiones se presentan en una forma dramática y devastadora y es lo que se conoce como el SAF catastrófico (12), caracterizado por la presencia de microtrombosis en tres o más órganos en un corto período, lo cual lleva a una alteración multiorgánica y, en casi la mitad de los casos, a la muerte. Los más de 200 casos reunidos hasta el momento (CAPS registry <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/REGISTRY1.HTM>), nos permiten afirmar que si bien la mortalidad continúa elevada, solamente una alta sospecha clínica, un rápido y agresivo tratamiento inmunodepresor, anticoagulación y recambio plasmático y/o inmunoglobulinas endovenosas, nos permite apagar y aminorar los síntomas de esta "tormenta" trombótica.

Congresos y grupos de investigación

La complejidad y heterogeneidad del SAF ha permitido desarrollar grupos interdisciplinarios compuestos por internistas, reumatólogos, hematólogos, ginecoobstetras e inmunólogos, entre otros, que han permitido entender y avanzar rápidamente en el tema. Se han realizado hasta la

fecha diez congresos internacionales bianuales de expertos en la materia, comenzando en el año 1984 en Londres y, posteriormente, Kingston, Sirmione, San Antonio, Leuven, New Orleans, Sapporo, Tours y recientemente Taormina, las cuales han permitido definir y unificar múltiples conceptos del SAF, como la estandarización del laboratorio, el desarrollo de criterios de clasificación y la conformación de grupos de trabajo internacionales. Fruto de esos grupos de trabajo son las descripciones multicéntricas de grandes series de pacientes (13), las cuales nos han permitido conocer mejor y de una manera detallada las múltiples características clínicas, serológicas, terapéuticas y pronósticas de los pacientes con SAF.

¿Qué nos deparará el futuro?

Veinte años después, tanto el doctor Hughes como muchos expertos en el tema hipotetizan sobre la participación de los AAF en muchas otras situaciones clínicas muy prevalentes, tales como la migraña, la pérdida de la memoria o la enfermedad de Alzheimer, entre otras. Igualmente, quedan aún muchos interrogantes por responder acerca de la patogénesis, la profilaxis y el tratamiento. ¿Qué hacer ante un paciente asintomático y con concentraciones persistentemente elevadas de AAF? ¿Es suficiente la antiagregación plaquetaria? ¿Se debe anticoagular manteniendo INR bajos? ¿Qué tratamiento se debe instaurar en pacientes que presentan trombosis a pesar de la anticoagulación y antiagregación con aspirina? ¿Qué hacer con las mujeres embarazadas que continúan presentando abortos a pesar del tratamiento con heparina y aspirina? Estas y quizá muchas otras preguntas quedan por responder. La utilización de otros tratamientos tales como las inmunoglobulinas endovenosas, los nuevos antiagregantes y anticoagulantes y, lo que es más importante, el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados (algunos ya en marcha) nos permitirá conocer y entender cuál es el tratamiento ideal de este cada vez más añejo y adulto síndrome.

Referencias

1. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; **287**: 1088-1089.
2. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y. Milestones in the antiphospholipid syndrome. The antiphospholipid syndrome II: Autoimmune thrombosis. *Elsevier* 2002: 3-5.
3. Khamashta M. Hughes syndrome: History. Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. London: Springer-Verlag 2000; **1**: 3-7.
4. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* (Baltimore) 1989; **68**: 366-74.
5. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, et al. Long-term follow-up in 128 patients with Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS). Do they develop Lupus? *Arthritis Rheum* 2001; **44**: S146.
6. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 1040-7.
7. Villamil A, Sorkin E, Basta MC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome complicating orthotopic liver transplantation. *Lupus* 2003; **12**: 140-3.
8. Balasch J, Cervera R. Reflections on the management of reproductive failure in the antiphospholipid syndrome-the clinician's perspective. *Lupus* 2002; **11**: 467-77.
9. Shehata HA, Nelson-Piercy C, Khamashta MA. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; **27**: 643-59.
10. Sherer Y, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: insights from animal models. *Curr Opin Hematol* 2000; **7**: 321-4.
11. George J, Haratz D, Shoenfeld Y. Accelerated atheroma, antiphospholipid antibodies, and the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; **27**: 603-10.
12. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine* (Baltimore) 2001; **80**: 355-77.
13. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 1019-27.