



Revisión

Estrategias terapéuticas en el síndrome antifosfolipídico

Ricard Cervera

Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2008

Aceptado el 28 de noviembre de 2008

On-line el 22 de mayo de 2009

Palabras clave:

Síndrome antifosfolipídico
Anticuerpos antifosfolipídicos
Anticuerpos anticardiolipina
Anticoagulante lúpico

RESUMEN

El síndrome antifosfolipídico (SAF) se caracteriza por la asociación de los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) con trombosis de repetición, abortos o pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia. Los AAF más estudiados son los anticuerpos anticardiolipina, el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I. El SAF puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario, o bien asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente a lupus eritematoso sistémico. Más recientemente, se ha descrito un subgrupo de SAF en el que los pacientes desarrollan múltiples trombosis durante un corto espacio de tiempo, que se ha denominado SAF catastrófico. Aunque parece clara la asociación entre la presencia de AAF y trombosis, la actitud terapéutica no debe ir dirigida primariamente a la eliminación o a la reducción de los niveles de estos anticuerpos mediante recambios plasmáticos, gammaglobulinas intravenosas o inmunodepresores (excepto en el SAF catastrófico), ya que no existe una clara correlación entre los niveles de los AAF y los episodios trombóticos. El tratamiento de estos pacientes debe basarse en el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Therapeutic strategies in antiphospholipid syndrome

ABSTRACT

The classical clinical picture of the antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by venous or arterial thromboses, fetal losses and thrombocytopenia, in the presence of antiphospholipid antibodies (aPL), namely lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies or antibodies directed to various proteins, mainly β 2 glycoprotein I, or all three. Apart from being "primary" (without any discernable underlying systemic autoimmune disease), or associated to another disease (usually to systemic lupus erythematosus), it may also occur rapidly over days or weeks when it has been termed "catastrophic" APS. Therapy should not primarily be directed at effectively reducing the aPL levels and the use of immunotherapy (including high dose steroid administration, immunosuppression or plasma exchange) is generally not indicated, unless in the catastrophic APS. Treatment of APS patients should be based on the use of antiaggregant and anticoagulant therapy.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El término "síndrome antifosfolipídico" (SAF) se utiliza para describir la asociación de los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) a un cuadro clínico de hipercoagulabilidad caracterizado por trombosis de repetición y por abortos o pérdidas fetales recurrentes, que a menudo se acompaña de trombocitopenia discreta o moderada. Los AAF son una familia de autoanticuerpos que reconocen varias combinaciones de fosfolípidos, proteínas unidas a fosfolípidos o ambos. De todos ellos, los más estudiados son los anticuerpos anticardiolipina (AAC), el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I¹.

El SAF puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario, o bien asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente a lupus eritematoso sistémico

(LES). También se pueden detectar AAF en otras situaciones, como infecciones, neoplasias o en relación con la toma de fármacos. Más recientemente, se ha descrito un subgrupo de SAF en el que los pacientes desarrollan múltiples trombosis, sobre todo en los vasos de pequeño calibre de diversos órganos, durante un corto espacio de tiempo, que se ha denominado SAF catastrófico y que es responsable de una mortalidad de hasta un 30%².

El tratamiento óptimo de los pacientes con SAF es controvertido y está en continua revisión, debido a que el número reducido de pacientes dificulta la elaboración de estudios prospectivos adecuados que permitan obtener conclusiones definitivas. Aunque parece clara la asociación entre la presencia de AAF y trombosis, la actitud terapéutica no debe ir dirigida primariamente a la eliminación o a la reducción de los niveles de estos anticuerpos mediante recambios plasmáticos, gammaglobulinas intravenosas

o inmunodepresores (excepto en el SAF catastrófico), ya que no existe una clara correlación entre los niveles de los AAF y los episodios trombóticos. El tratamiento de estos pacientes debe basarse en el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes. Asimismo, en pacientes con AAF deben ser reducidos o eliminados aquellos factores adicionales de riesgo vascular, tales como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo o uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos.

Trombopprofilaxis primaria

La primera consideración en los pacientes que presentan títulos elevados de AAF, pero que todavía no han desarrollado trombosis (trombopprofilaxis primaria), debe ser la de evitar o controlar otros factores de riesgo trombótico adicional, tales como el hábito de fumar, el sedentarismo, la ingesta de anticonceptivos orales, la hipertensión arterial, la diabetes, el síndrome nefrótico, etc³.

Respecto al tratamiento farmacológico, la práctica más común es la antiagregación plaquetaria con dosis bajas de aspirina (de 75 a 150 mg)³. Sin embargo, uno de los pocos estudios epidemiológicos que incluyen este punto observó que las dosis bajas de aspirina no previenen la trombosis venosa ni el embolismo pulmonar en varones con AAF⁴. Asimismo, en el único ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que se ha realizado, Erkan et al⁵ tampoco encontraron un efecto beneficioso de la aspirina superior al placebo, aunque el número de pacientes que desarrollaron episodios trombóticos fue muy reducido en ambos grupos.

Sin embargo, en otros estudios la aspirina fue eficaz en la prevención de trombosis en pacientes con LES⁶ y en mujeres con AAF y abortos previos⁷. No hay datos sobre la eficacia de otros fármacos antiagregantes en pacientes con AAF.

En pacientes con LES, una alternativa a la aspirina puede ser el uso de antimaláricos, como la hidroxiclороquina o la cloroquina. Además de mejorar manifestaciones inflamatorias del LES, como la afectación articular o cutánea, estos fármacos tienen conocidas propiedades antiagregantes⁸. El inconveniente de su uso a largo plazo es la posibilidad de toxicidad ocular.

El uso de anticoagulantes orales, manteniendo una intensidad de anticoagulación baja (relación internacional normalizada o RIN = 1,5) se ha demostrado eficaz para prevenir trombosis en otros estados protrombóticos, como el cáncer de mama en estadio IV, cateterización venosa central o pacientes varones con riesgo de enfermedad coronaria. Podría ser, por lo tanto, una alternativa terapéutica en estos pacientes.

Mientras no haya datos avalados por estudios prospectivos más amplios que sugieran otra aproximación farmacológica, la práctica clínica más habitual es tratar con dosis bajas de aspirina a todos aquellos pacientes con AL o con AAC persistentemente positivos, sobre todo si son del isotipo IgG y a títulos medios o altos, así como controlar estrictamente la existencia de otros factores de riesgo asociados⁹.

Trombopprofilaxis secundaria

Los pacientes con SAF que han padecido una trombosis tienen un riesgo elevado de sufrir nuevos fenómenos trombóticos. El tratamiento óptimo para prevenir estas recurrencias es todavía objeto de debate. Mientras la mayoría de los estudios coincide en que el tratamiento con anticoagulantes orales es superior al tratamiento con antiagregantes solamente, no existe el mismo acuerdo sobre la intensidad y la duración de la anticoagulación. El riesgo de hemorragia, que es la mayor complicación del

tratamiento anticoagulante, y la necesidad de controlar frecuentemente la intensidad de la anticoagulación mediante la determinación de la RIN son factores que urgen a buscar alternativas terapéuticas. Una característica común a la mayoría de los pacientes con SAF es que las trombosis suelen recurrir en el mismo territorio vascular, es decir, las recurrencias de trombosis venosas suelen ser venosas y las de trombosis arteriales suelen ser también arteriales en casi un 80% de los casos.

Prevención de las recurrencias venosas

Respecto a la intensidad de la anticoagulación, varios estudios retrospectivos¹⁰⁻¹³ encuentran pocas recurrencias o ninguna cuando la RIN es superior a 3. Las mayores limitaciones de estos estudios son sus diseños retrospectivos y el hecho de no analizar separadamente las trombosis venosas y las arteriales, así como la aparición de varios episodios hemorrágicos. Se plantea entonces la cuestión de si todos los pacientes con SAF y trombosis previas necesitan la misma intensidad de anticoagulación. Dos estudios prospectivos concluyen que una RIN entre 2 y 3 es suficiente para evitar recurrencias trombóticas^{14,15}. La anticoagulación con RIN superior a 3 se debería reservar para aquellos casos en que haya recurrencias trombóticas venosas con RIN entre 2 y 3 (fundamentalmente si hay también antecedentes de trombosis arteriales). No se ha demostrado que el añadir aspirina disminuya el riesgo de recurrencias y sí parece aumentar el riesgo de hemorragia¹⁶.

Respecto a la duración de la anticoagulación, los estudios de Rosove et al¹⁰ y de Khamashta et al¹¹ describen una tasa de recurrencias del 53% y del 69%, respectivamente. El estudio de Schulman et al¹⁴ encuentra que la presencia de AAF es un factor de riesgo para recurrencias trombóticas. Estos autores determinaron AAC de isotipo IgG después de la primera trombosis venosa e interrumpieron la anticoagulación en todos los pacientes después de 6 meses. Los resultados fueron que el 29% de los pacientes con AAC tuvo un nuevo episodio trombótico durante el tiempo de seguimiento (4 años) frente al 14% de los pacientes que no tenía AAC. Estos datos sugieren, por tanto, que la anticoagulación no debe suspenderse en pacientes con SAF.

Varios trabajos recientes¹⁷⁻¹⁹ revisan los estudios publicados sobre tratamiento de pacientes con SAF después de una trombosis venosa. La recomendación más habitual, por tanto, es utilizar tratamiento con anticoagulantes orales por tiempo indefinido, mientras no haya episodios o claros factores de riesgo de hemorragia (hipertensión arterial no controlada, edad avanzada, etc.) y mantener una RIN entre 2 y 3⁹. En pacientes que hayan sufrido una trombosis venosa claramente asociada a un factor de riesgo conocido, por ejemplo la ingesta de anticonceptivos orales, puede considerarse interrumpir la anticoagulación.

Prevención de las recurrencias arteriales

Las trombosis arteriales más frecuentes en los pacientes con AAF son los accidentes vasculares cerebrales (AVC), los accidentes isquémicos transitorios y el infarto de miocardio.

En la población general, las recomendaciones para la prevención de AVC recurrentes dependen de la presencia o no de una patología cardioembólica. Los pacientes con fibrilación auricular son generalmente anticoagulados de por vida con RIN entre 2 y 3. Los antiagregantes se usan sobre todo en AVC no embólicos o en accidentes isquémicos transitorios, a pesar de que algunos estudios han descrito que estos fármacos sólo reducen el riesgo de recurrencia arterial o de muerte en un 13%²⁰. Actualmente, no hay datos concluyentes de estudios prospectivos sobre la prevención de AVC en pacientes con AAF. Las diferentes opciones propuestas incluyen dosis bajas de aspirina u otros

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3383578>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3383578>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)