

5. DISCUSIÓN

Desde la descripción inicial del síndrome antifosfolipídico han aparecido numerosos artículos en la literatura que se han centrado en la expresión clínica de la enfermedad, la heterogeneidad de los denominados anticuerpos antifosfolipídicos o sus posibles mecanismos de acción, aunque persisten numerosos puntos oscuros o aspectos sometidos a debate.

El estudio clínico efectuado que corresponde al primer artículo revela que los pacientes con síndrome antifosfolipídico tienen un comportamiento similar respecto a las principales manifestaciones clínicas asociadas con los anticuerpos antifosfolipídicos, independientemente de si se trata de una forma del síndrome primaria o secundaria al lupus eritematoso sistémico. Esta observación coincide con estudios previamente publicados (2,4). Las diferencias entre síndrome antifosfolipídico primario y secundario suelen corresponder a expresiones clínicas o analíticas que previamente ya se habían descrito asociadas al lupus eritematoso sistémico. En el caso de la trombocitopenia parecen existir otros factores además de los anticuerpos antifosfolipídicos que pueden contribuir a su aparición en pacientes con lupus, tales como la presencia de anticuerpos antiplaquetarios con diferentes especificidades antigénicas (147,148). Algo similar ocurre con la anemia hemolítica la cual, aunque se ha sugerido la participación de los anticuerpos antifosfolipídicos en el desarrollo de la misma en pacientes con lupus (149), también puede observarse en ausencia de los mismos. Finalmente, los anticuerpos antinucleares son un criterio diagnóstico de lupus (150) y el

descenso de los niveles del complemento es un claro indicador de su actividad (151). En definitiva estas diferencias parecen tener una clara explicación.

Las trombosis asociadas a la presencia de los anticuerpos antifosfolipídicos tienen un perfil clínico caracterizado por una alta probabilidad de recurrencia, que suele ser superior al 50%, la cual habitualmente se produce en el mismo territorio vascular que el episodio trombótico previo (17-19). En nuestro estudio más del 50% de los pacientes desarrollaron eventos trombóticos recurrentes y la probabilidad global de permanecer libre de retrombosis a los 5 años del episodio trombótico previo fue del 52%. Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de instaurar un tratamiento antitrombótico eficaz y prolongado tras un primer episodio trombótico en el síndrome antifosfolipídico. La anticoagulación indefinida ofreció una mayor protección que los antiagregantes plaquetarios tanto en las trombosis arteriales como en las venosas. Con la administración de anticoagulantes orales el porcentaje de episodios recurrentes fue del 19%, comparado con el 42% con la administración de ácido acetilsalicílico y con el 91% cuando el tratamiento se había interrumpido tras un primer evento. Además, la probabilidad de presentar recurrencias a los 5 años de seguimiento fue claramente inferior con la anticoagulación indefinida y éstas solían ocurrir más tarde en el tiempo. Esta observación coincide también con estudios previos (17-19). Quizás el punto de mayor controversia sea la intensidad de la anticoagulación. Nuestro objetivo terapéutico fue alcanzar un INR entre 2,5 y 3,5. Se observaron 7 recurrencias durante la administración del tratamiento anticoagulante, pero sólo en 2

ocasiones el INR determinado tras las trombosis se encontraba dentro del rango establecido. En el resto de los casos el INR era inferior a 2,5 o existía algún factor adicional que favoreció la nueva trombosis. Por el contrario, sólo se observó una hemorragia grave coincidiendo con un INR superior a 4 que obligó a la retirada del tratamiento. Khamashta y cols. (19) y Rosove y cols. (17) publicaron que la anticoagulación de alta intensidad (INR>3) ofrecía una mayor protección, si bien la mayoría de las complicaciones hemorrágicas en ambos estudios ocurrieron con un INR superior a 3. En definitiva, un incremento en la intensidad de la anticoagulación podría estar asociado a una mayor protección frente a nuevos episodios trombóticos, aunque se aumenta el riesgo de sangrado. En nuestra experiencia el margen terapéutico entre 2,5 y 3,5 parece adecuado como profilaxis de las retrombosis sin incremento del riesgo de sangrado.

Las complicaciones obstétricas se asocian con frecuencia a la presencia de los anticuerpos antifosfolipídicos. El 60% de las pacientes en nuestro estudio sufrió algún aborto o pérdida fetal y, aunque las pérdidas fetales durante las fases finales del embarazo son las más características del síndrome antifosfolipídico (49), la mayoría de ellas (68%) ocurrió durante el primer trimestre. Cuando el fracaso del embarazo se produce en fases avanzadas del mismo es frecuente el hallazgo de infartos placentarios y la pérdida fetal se atribuye a una insuficiencia de la circulación placentaria secundaria a los mismos (152), sin embargo, en las fases iniciales del embarazo dicho hallazgo suele ser infrecuente. En estos casos se han sugerido otros posibles

mecanismos como responsables del aborto, tales como la interferencia directa de los anticuerpos antifosfolipídicos sobre la implantación del embrión (153), el descenso de los niveles de ciertas citocinas involucradas en la implantación y desarrollo embrionario, fundamentalmente la interleukina-3 (154), y alteraciones en una adecuada secreción de la hormona gonadotropina coriónica (155). De todas formas el principal mecanismo de dichas complicaciones obstétricas parece estar asociado a anomalías en la coagulación placentaria y a su vasculopatía resultante. En este sentido, Rand y cols. (107) demostraron que los anticuerpos antifosfolipídicos podían reducir los niveles de anexina V, una proteína con una potente actividad anticoagulante placentaria, en un cultivo de células trofoblásticas y de este modo acelerar la coagulación plasmática. Supusieron que la unión de los anticuerpos antifosfolipídicos a los fosfolípidos de las membranas celulares a través de su cofactor la β 2-glicoproteína I impediría la fijación de la anexina V a dichas membranas fosfolipídicas, bloqueando consecuentemente su acción anticoagulante natural.

La alta prevalencia de abortos o pérdidas fetales en las pacientes con síndrome antifosfolipídico hace necesaria la administración de algún tipo de tratamiento profiláctico para conseguir que el embarazo acabe con un recién nacido vivo. En nuestro estudio sólo el 38% de los embarazos sin ningún tratamiento profiláctico finalizó con éxito. El hecho de no administrar ningún tratamiento se explica porque la mayoría de estos embarazos ocurrieron previamente al diagnóstico de la enfermedad; sólo en cuatro ocasiones las mujeres, a pesar de conocer los riesgos asociados a la presencia de los

anticuerpos antifosfolipídicos, declinaron cualquier opción terapéutica. Todos ellos acabaron en aborto. Por el contrario, una vez conocida la enfermedad y pautado un tratamiento profiláctico, el 72% de los embarazos acabó con un recién nacido vivo. Estos resultados son similares a estudios previos, en los que la ausencia de profilaxis llevó a menos de un 20% de éxitos (47, 48). Aunque nuestro estudio no permite comparar entre los diferentes tratamientos profilácticos debido a su naturaleza retrospectiva, nuestra experiencia con la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico es satisfactoria, administrado desde el mismo momento en el que la paciente expresa su intención de quedarse embarazada. Su administración, solo o en combinación con otros fármacos, condujo a un 75% de recién nacidos vivos. Sin embargo, estudios recientes en los que se comparó el ácido acetilsalicílico sólo o en combinación con heparina subcutánea obtuvieron porcentajes muy superiores (71-80%) cuando la heparina se añadía al ácido acetilsalicílico (42-44%) (63,64). Ambos estudios son controlados y prospectivos por lo que sus conclusiones son sólidas. Las diferencias observados en nuestra serie podrían deberse a la selección de las pacientes. En los estudios de Kutteh y cols. (63) y de Rai y cols. (64) se seleccionaron pacientes que previamente habían tenido tres o más abortos espontáneos consecutivos, probablemente un subgrupo de mujeres de muy alto riesgo para nuevas complicaciones obstétricas, sin embargo en nuestro estudio se incluyeron mujeres con una única pérdida o sin complicaciones obstétricas previas pero con el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico debido a otras manifestaciones clínicas.

Aunque la profilaxis mejoró considerablemente el pronóstico de los embarazos en las pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos, las complicaciones obstétricas observadas, tales como preeclampsia, retraso en el crecimiento intrauterino o prematuridad, fueron frecuentes (36%). La utilización de heparina asociada al ácido acetilsalicílico, aunque podría mejorar el pronóstico de los embarazos en abortadoras de repetición, no reduce la incidencia de dichas complicaciones obstétricas (63,64). En definitiva, los embarazos en mujeres con dichos anticuerpos deben ser considerados de alto riesgo y requieren una estrecha monitorización por un equipo médico multidisciplinario que incluya a obstetras, hematólogos e internistas o reumatólogos.

Estudios previos demostraron que la administración de prednisona sola no mejoraba el pronóstico de los embarazos en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos y que se solía asociar a un mayor número de complicaciones obstétricas (66,67). Por dicho motivo, en nuestros protocolos de profilaxis no se incluyó tal opción terapéutica. Su administración siempre fue debida a manifestaciones clínicas generalmente asociadas al lupus eritematoso sistémico.

Existen todavía numerosas incógnitas respecto a los mecanismos de acción de los anticuerpos antifosfolipídicos. Actualmente se acepta que los anticuerpos antifosfolipídicos reconocen complejos constituidos por fosfolípidos de las membranas celulares y una proteína que actúa como cofactor, la β 2-

glicoproteína I para los anticuerpos anticardiolipina y la β 2-glicoproteína I o la protrombina para los anticuerpos con actividad anticoagulante lúpico (114).

Recientemente se han podido detectar en el suero de los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos anticuerpos que reconocen la β 2-glicoproteína I (89) o la protrombina (90) en ausencia de fosfolípidos, utilizando ambas moléculas como antígenos fijados en los pocillos de placas de ELISA previamente irradiadas. Los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I muestran una buena correlación con los anticuerpos anticardiolipina y parecen ser más específicos como marcadores de trombosis en pacientes con síndrome antifosfolipídico o lupus eritematoso sistémico (87-89).

Respecto a los anticuerpos antiprotrombina los datos existentes hasta el momento son contradictorios. En nuestra serie hemos observado una prevalencia alta tanto en pacientes con síndrome antifosfolipídico primario (57%) como en pacientes con lupus eritematoso sistémico (40%). Su prevalencia depende de la técnica de ELISA utilizada para su detección. Cuando se utilizan placas de poliestireno previamente irradiadas o placas de PVC altamente activadas su prevalencia suele ser similar a la obtenida en nuestro estudio (50-60%), en cambio, cuando se utiliza una técnica de ELISA en la que la protrombina se fija a un complejo de fosfatidilserina y calcio su prevalencia alcanza el 90% (90,95). El significado de dicha variabilidad en función de la técnica utilizada para su detección es desconocido. Atsumi y cols. (104) compararon los anticuerpos antiprotrombina detectados por ambas técnicas y observaron que sólo aquellos detectados mediante la técnica de

ELISA en la que se utilizaba como antígeno el complejo formado por protrombina, fosfatidilserina y calcio se asociaban con las manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido.

Aunque observamos una buena correlación entre los anticuerpos antiprotrombina y el anticoagulante lúpico, no todos los pacientes con anticoagulante lúpico tenían simultáneamente anticuerpos antiprotrombina, por lo que no puede sustituir a las técnicas coagulométricas clásicas para la detección del anticoagulante lúpico.

Respecto a su utilidad clínica, hemos observado que los anticuerpos antiprotrombina se asocian con trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico y su isotipo IgG constituye un factor de riesgo independiente (OR=3,7; p=0,01). En consecuencia, su detección podría ser útil junto con los clásicos anticuerpos antifosfolípidicos para evaluar el riesgo de trombosis en pacientes con lupus, aunque no puede sustituirlos. Si analizamos la relevancia clínica de los anticuerpos antiprotrombina en aquellos estudios en los que se utilizó una técnica de ELISA similar a la nuestra los resultados siguen siendo contradictorios. En pacientes sin enfermedad inmunológica los anticuerpos antiprotrombina se han asociado con cardiopatía isquémica (98) o con trombosis venosas (99). En pacientes con lupus eritematoso sistémico Horbach y cols. (83) y Swadzba y cols. (101) en sus respectivos estudios no encontraron asociación entre los anticuerpos antiprotrombina y trombosis. Por el contrario, Bertolaccini y cols. (103) observaron una asociación significativa entre dichos anticuerpos y trombosis en pacientes con lupus. Pengo y cols. (100) estudiaron

una población formada exclusivamente por pacientes con anticuerpos anticardiolipina y Forastieron y cols. (102), por su parte, analizaron una amplia población de pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos de diferente etiología. En ambos estudios no se halló correlación entre los anticuerpos antiprotrombina y trombosis. En definitiva, las diferencias observadas entre los estudios podrían ser debidas a la heterogeneidad de las poblaciones seleccionadas, al número de pacientes incluidos o a la técnica utilizada para la detección de los anticuerpos antiprotrombina.

Galli y cols. (85) estudiaron los perfiles coagulométricos de los pacientes con anticoagulante lúpico y observaron que el anticoagulante lúpico que alarga fundamentalmente el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido se asociaba con un mayor riesgo de trombosis que el anticoagulante lúpico capaz de alargar el tiempo de coagulación de kaolin. Además, publicaron que la protrombina parece actuar como cofactor sólo en el segundo caso, mientras que la β 2-glicoproteína I parece ser el cofactor del primero (86). Existen, por lo tanto, anticuerpos antiprotrombina con actividad anticoagulante lúpico mientras que otros no la expresan (95,97). De ese modo podemos entender que sólo en el 62% de los sueros de nuestros pacientes con anticoagulante lúpico se detectó la presencia de anticuerpos antiprotrombina.

Respecto a los mecanismos de acción de los anticuerpos antiprotrombina existen numerosas incógnitas. Por un lado, parece que estos anticuerpos podrían ser capaces de potenciar la fijación de la protrombina al endotelio vascular y acelerar la coagulación plasmática (108). Por otro lado, los

anticuerpos antiprotrombina podrían mostrar una reactividad cruzada con el plaminógeno e interferir con la fibrinólisis (112). Nuestros resultados no avalan esta posibilidad, porque obtuvimos una actividad del plasminógeno normal en todas las muestras analizadas sin observar ninguna relación con los anticuerpos antiprotrombina. Asimismo, se ha sugerido la posible interferencia con la vía de la proteína C. Recientemente se ha publicado una asociación significativa entre la coexistencia de anticoagulante lúpico y de anticuerpos antiprotrombina con una resistencia adquirida a la acción de la proteína C activada en pacientes con lupus eritematoso sistémico y, simultáneamente, relación de dicha resistencia con trombosis venosas (110). Otros autores sugirieron que se podía producir una activación insuficiente de la proteína C debido a un descenso en los niveles de protrombina y trombina que dichos autores observaron en relación con la presencia de anticuerpos antiprotrombina (111). Nuestros resultados parecen apoyar esta idea, ya que observamos una asociación entre el isotipo IgG de los anticuerpos antiprotrombina y una resistencia adquirida a la acción de la proteína C activada. Por el contrario, en otros estudios los anticuerpos antiprotrombina fueron incapaces de inhibir la actividad de la proteína C (156).

La resistencia a la proteína C activada se caracteriza por una pobre respuesta anticoagulante a la adición de proteína C activada a un plasma problema. Su expresión fenotípica se mide mediante el cociente entre el TTPA obtenido en una muestra con adición de proteína C activada y el TTPA obtenido sin añadir proteína C activada (126). Dicha resistencia se ha identificado como

el principal mecanismo responsable de trombosis venosas tanto en pacientes con antecedentes familiares como en pacientes no seleccionados (127). Dicha expresión fenotípica se debe, la mayoría de las ocasiones, a la existencia de una mutación puntual en el gen que codifica la síntesis del factor V de la coagulación. La molécula del factor V resultante llamada Factor V Leiden es resistente a su degradación por la proteína C activada (128). De esta forma se genera un estado de hipercoagulabilidad que favorece especialmente la aparición de trombosis venosas.

Los anticuerpos antifosfolipídicos pueden interferir con el sistema anticoagulante de la proteína C como posible mecanismo de trombosis (136). Nuestros resultados ponen de manifiesto una prevalencia del factor V Leiden similar al grupo control en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. En cambio, hemos observado una alta prevalencia de resistencia a la proteína C activada no debida a la presencia del factor V Leiden. Esta forma adquirida se asoció de forma significativa con la existencia de los clásicos anticuerpos antifosfolipídicos (anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico). Además se relacionó con la presencia de trombosis arteriales y de complicaciones obstétricas. Estos resultados sugieren que la resistencia adquirida a la acción anticoagulante de la proteína C activada puede ser un mecanismo de trombosis en pacientes con lupus.

Hasta el momento en todos los estudios publicados se ha observado una baja prevalencia del factor V Leiden en pacientes con lupus y siempre similar

al grupo control o a la población general, que ha oscilado entre el 3% y el 10% (132, 134,135). Nuestros resultados corroboran esta observación.

Por el contrario, la resistencia adquirida es mucho más prevalente y parece estar vinculada a la presencia de los anticuerpos antifosfolipídicos. En el estudio de Male y cols. (137) la prevalencia fue del 31% y en el estudio de Nojima y cols. (110) del 34,4%. La observada por nosotros fue algo inferior, 22% en el test directo y 17% tras la dilución de las muestras en plasma deficitario en factor V. Respecto al análisis de la asociación entre los diferentes anticuerpos antifosfolipídicos y la resistencia adquirida a la proteína C activada, observamos una relación significativa con los anticuerpos anticardiolipina, especialmente con el isotipo IgG, y no con el anticoagulante lúpico. Martinuzzo y cols. (140) publicaron unos resultados similares y concluyeron que dicha resistencia no parece ser debida a una interferencia *in vitro* por la presencia del anticoagulante lúpico. Por el contrario otros autores (137, 110) observaron asociación de la resistencia adquirida a la proteína C activada fundamentalmente con el anticoagulante lúpico, aunque esto no significa que se trate de un artefacto de laboratorio por la prolongación del TTPA debido al anticoagulante lúpico. Ehrenforth y cols. (138) pusieron de manifiesto la existencia de anticoagulantes lúpicos que no prolongaban el TTPA y sí exhibían una resistencia adquirida a la proteína C activada.

Hasta el momento no existen datos totalmente concluyentes sobre la relación entre la resistencia adquirida a la proteína C activada y el desarrollo de

trombosis. Algunas publicaciones apoyan esta asociación de forma similar a nuestros resultados. Male y cols. (137) estudiaron una población pediátrica con lupus y observaron una mayor prevalencia de trombosis en los que presentaban dicha resistencia (39% vs 5%). Nojima y cols. (110) publicaron que la existencia de la resistencia adquirida a la proteína C activada en pacientes con lupus les confería un riesgo 4,5 veces superior de desarrollar trombosis venosas. Nuestros resultados apoyan una relación de la resistencia adquirida a la proteína C activada con trombosis arteriales, pero no con las venosas. Esta observación parece contradecir el concepto clásico de la resistencia a la proteína C activada debida a la presencia del factor V Leiden, que se asocia fundamentalmente a trombosis venosas. Aunque estudios recientes parecen establecer relación entre las trombosis arteriales y la resistencia a la proteína C activada, tanto adquirida (143,144) como congénita (157-159), probablemente la presencia del factor V Leiden y la resistencia adquirida a la proteína C activada observada en pacientes con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antifosfolipídicos corresponden a diferentes formas de interferencia con el sistema de la proteína C. De todas formas los estudios publicados hasta el momento son escasos, cuentan con un número reducido de pacientes y manifestaciones trombóticas, y, como en nuestro caso, el análisis es retrospectivo. Por todo ello, aunque nuestras observaciones van en el mismo sentido, se requieren estudios más amplios con seguimiento prospectivo para aclarar la relación existente entre resistencia adquirida a la acción anticoagulante de la proteína C activada y trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Otra observación que hay que destacar de los resultados de nuestro estudio es la asociación entre la resistencia adquirida a la proteína C activada y abortos o pérdidas fetales. En mujeres que no padecen enfermedad inmunológica se ha establecido una posible relación entre las formas congénita (146) y adquirida (145) de la resistencia a la proteína C activada con fracasos recurrentes de embarazos, pero es la primera vez que se observa esta relación en mujeres con lupus eritematoso sistémico. Son deseables nuevos estudios que puedan confirmar nuestros resultados.