

## Tratamiento del síndrome antifosfolipídico, ¿a quién, cuándo y cuánto tiempo?

M.C. Amigo-Castañeda

Reumatóloga. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Profesora de curso de posgrado. Universidad Nacional Autónoma de México. Investigadora Nacional. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. México DF. México.

### Introducción

La asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (aFL) y el riesgo incrementado de trombosis arterial y/o venosa ha quedado claramente establecida. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolipídico (SAF) que han desarrollado un episodio trombótico inicial tienen un riesgo alto de recurrencia de trombosis. Este estado trombofílico autoinmunitario plantea, por lo tanto, el problema de la prevención primaria en los individuos con aFL pero sin trombosis, y de la prevención secundaria en los pacientes que ya han desarrollado un primer evento trombótico, con el objeto de evitar las recurrencias. Por otra parte, hay que considerar a las pacientes con SAF obstétrico, que incluye pérdidas de embarazo y partos de pretérmino; estas pacientes pueden o no haber tenido trombosis, pero siempre presentan un riesgo alto de desarrollarla durante la gestación y el puerperio.

La naturaleza heterogénea del síndrome, que se pone de manifiesto en su diversidad clínica y serológica, hace que el tratamiento sea diferente dependiendo de la situación clínica a tratar. Si a esto añadimos que existen pocos estudios prospectivos y aleatorizados sobre el tratamiento antitrombótico en el SAF, se comprende la falta de recomendaciones basadas en la evidencia para los diferentes escenarios clínicos del síndrome. La pregunta fundamental inicial es: ¿qué paciente debe ser tratado? Una vez que se decide a quién tratar, hay que plantearse cómo y durante cuánto tiempo. Las respuestas, que para muchos pueden parecer sencillas, no lo son. Por esto, a fin de tener la mayor claridad posible a día de hoy, a continuación revisaremos el estado actual del tratamiento en las siguientes situaciones: *a)* prevención primaria en pacientes con aFL sin trombosis;

*b)* prevención secundaria en pacientes con SAF y trombosis venosa; *c)* prevención secundaria en pacientes con SAF y trombosis arterial; *d)* prevención secundaria en pacientes con SAF, trombosis y trombocitopenia; *e)* situaciones especiales, y *f)* nuevas opciones terapéuticas. No se abordará en esta revisión el tratamiento del SAF obstétrico ni del SAF catastrófico, ya que ambos merecen un espacio propio de discusión.

### Prevención primaria en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos sin trombosis

¿Cuál es la importancia de tener aFL? En la población general, estudios prospectivos han mostrado que los aFL son predictores de trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar<sup>1</sup>, así como de infarto del miocardio<sup>2</sup>. Un estudio retrospectivo en 52 pacientes con anticuerpos anticardiolipina (aCL), de los cuales 10 tenían SAF primario, 21 SAF asociado a lupus eritematoso sistémico (LES) y 21 LES con aCL pero sin datos clínicos de SAF, mostró que 11 de 21 (52%) desarrollaron SAF en un período de 10 años<sup>3</sup>. En un estudio prospectivo llevado a cabo en una cohorte de pacientes con LES, se mostró que un paciente con anticoagulante lúpico (AL) tiene una probabilidad del 50% de presentar una trombosis venosa en los siguientes 20 años<sup>4</sup>. Por lo anterior, se considera que existe una razón para pautar tratamiento profiláctico a estos pacientes. Sin embargo, recientemente, en un estudio prospectivo que incluyó a 226 pacientes con SAF y 178 individuos asintomáticos con aFL, no se detectó ningún episodio trombótico en los individuos portadores asintomáticos en un seguimiento de 36 meses<sup>5</sup>. Por lo pronto, están en marcha algunos ensayos clínicos que darán respuesta a esta controvertida cuestión. En Estados Unidos, Erkan et al están llevando a cabo un estudio aleatorizado y doble ciego en el que se compara la aspirina, a dosis de 81 mg/día, con placebo en pacientes con aFL sin trombosis. Por otra parte, pronto tendremos los resultados del estudio prospectivo de Khamash-

Correspondencia: Dra. M.C. Amigo-Castañeda.

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.  
Universidad Nacional Autónoma de México. México

ta et al en el Reino Unido, que compararon aspirina (75 mg/día) con aspirina (75 mg/día) más warfarina (razón normalizada internacional [INR]: 1,5) en pacientes con LES y aFL o con antecedente de SAF obstétrico.

Se ha considerado también que la hidroxicloquina podría tener un efecto benéfico, ya que en pacientes con LES ha mostrado que reduce el riesgo trombótico<sup>6</sup>.

Hasta que se disponga de mayor evidencia, la recomendación actual es tratar con aspirina a dosis bajas (75-100 mg/diarios) durante tiempo indefinido a los individuos con aCL a títulos altos y/o AL de manera persistente<sup>7</sup>. Sin embargo, no puedo dejar de mencionar que recientemente se han publicado los resultados de un ensayo aleatorizado sobre dosis bajas de aspirina en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en las mujeres (Women's Health Study)<sup>8</sup>. Este gran estudio mostró que la aspirina (100 mg cada 48 h) disminuía el riesgo de isquemia cerebral, pero no el de infarto de miocardio o la muerte por causas cardiovasculares. Este hallazgo, contrario al obtenido en varones (Physicians' Health Study), muestra una vez más *la différence*. No sólo hay diferencias en la farmacodinámica de la aspirina entre los sexos, sino que además el sistema cardiovascular no es igual en el varón que en la mujer. El hecho de que la aspirina no sea eficaz para prevenir el infarto de miocardio o las muertes cardiovasculares en mujeres sanas mayores de 45 años lleva a pensar que en un síndrome protrombótico que afecta predominantemente a la mujer, como es el SAF, la prevención primaria deberá basarse en otras opciones terapéuticas que deberán demostrar su utilidad.

Por otra parte, en situaciones de alto riesgo trombótico, tales como viajes largos, inmovilización o cirugía, es recomendable la profilaxis con heparina<sup>9</sup>.

### Prevención secundaria en pacientes con síndrome antifosfolípido y trombosis venosa

Debido a que el SAF se caracteriza por la recurrencia de trombosis, hay un acuerdo general, basado en evidencias, acerca de que los pacientes con SAF y trombosis venosa deben recibir tratamiento antitrombótico profiláctico con anticoagulación oral, dado que la aspirina no es efectiva en dicha situación clínica<sup>4,10-13</sup>.

Schulman et al<sup>12</sup>, del Grupo de Estudio Sueco sobre la Duración de la Anticoagulación, estudiaron prospectivamente a 412 pacientes con tromboembolia venosa (TEV) que recibieron tratamiento anticoagulante durante 6 meses. Al interrumpir la anticoagulación, los pacientes que tenían aFL presentaron un riesgo de TEV recurrente del 29% en los 4 años siguientes, comparado con el 14% en aquéllos sin aFL (riesgo relativo: 2,1;  $p = 0,0013$ ).

Kearon et al<sup>13</sup> encontraron TEV en 4 de 16 pacientes con aFL, en contraste con 2 de 61 pacientes sin aFL,

después de haber sido tratados con anticoagulación oral durante 3 meses después de un primer evento de TEV (*hazard ratio*: 4,0).

También Derksen et al<sup>14</sup> han demostrado el alto riesgo de recurrencia en un estudio retrospectivo que incluyó a 19 pacientes con SAF y TEV, a quienes se evaluó durante un período de 93 meses en promedio. La probabilidad de recurrencia de TEV a los 2 y 8 años fue del 50 y el 78%, respectivamente, mientras que la anticoagulación oral con INR entre 2,5 y 4,0 previno la recurrencia trombótica.

Si bien hay acuerdo en el empleo de anticoagulación, las controversias aparecen cuando se consideran la intensidad y la duración del tratamiento anticoagulante.

### Intensidad de la anticoagulación

En relación con la intensidad, diversos estudios retrospectivos han mostrado menos recurrencias, e incluso ausencia de éstas, cuando la INR es por lo menos de 3,0<sup>10,11,14-16</sup>. En el estudio retrospectivo llevado a cabo por Khamashta et al<sup>11</sup>, con 147 pacientes seguidos durante 6 años, hubo recurrencia de trombosis en el 69%. La anticoagulación de alta intensidad con warfarina para alcanzar una INR mayor de 3,0, con o sin aspirina, fue la opción terapéutica más efectiva para la prevención de la recurrencia de trombosis. De hecho, en el análisis de decisión de Brunner et al<sup>17</sup>, que compararon 6 regímenes antitrombóticos diferentes, se concluyó que el régimen antitrombótico con INR entre 3,0 y 4,0 fue el más efectivo al año y los 4 años del primer evento de TEV. Sin embargo, el diseño retrospectivo, la falta de grupos de controles y el hecho de no analizar de forma separada los eventos trombóticos venosos y arteriales constituyen limitaciones de estos estudios. Por lo tanto, es necesario valorar otra vez la recomendación de la anticoagulación de alta intensidad para estos pacientes a la luz de los recientes estudios prospectivos.

El gran estudio prospectivo dirigido por Schulman et al<sup>12</sup>, del Grupo de Estudio de Duración de la Anticoagulación de Suecia, mostró que títulos elevados de aCL después de un episodio de TEV son predictores de alto riesgo de recurrencia y muerte, y que la anticoagulación oral con INR entre 2,0 y 2,85 es suficiente para prevenir recurrencias de eventos trombóticos venosos. Por otra parte, Crowther et al<sup>18</sup> llevaron a cabo un estudio aleatorizado y doble ciego en 114 pacientes con SAF (trombosis arterial o venosa y al menos 2 determinaciones de aCL o AL), a quienes asignaron a recibir warfarina para alcanzar una INR entre 2,0 y 3,0 (intensidad moderada) o bien a warfarina para lograr una INR entre 3,1 a 4,0 (alta intensidad). Sus resultados fueron sorprendentes, ya que presentó recurrencia de trombosis el 10,7% de los pacientes del grupo de alta intensidad, frente al 3,4% en el de intensidad moderada, lo

que indica que la anticoagulación de moderada intensidad (INR: 2,0-3,0) es adecuada para los pacientes con SAF. Sin embargo, los casos de trombosis arterial, generalmente más difíciles de tratar que las trombosis venosas, representaron solamente una quinta parte del total de pacientes y, más importante aún, se había excluido a los pacientes que habían tenido una recurrencia trombótica a pesar de una INR de 2,0 o mayor, y en 5 de los 8 pacientes con recurrencia de trombosis la INR era menor de 2,0. Los pacientes con LES (*odds ratio*: 3,9) o con AL (*odds ratio*: 2,3) tuvieron un riesgo incrementado de trombosis, sin que la diferencia alcanzara la significación estadística<sup>4</sup>.

### Riesgo de hemorragia

Me gustaría llamar la atención sobre el riesgo inevitable de hemorragia en pacientes que reciben anticoagulación durante un tiempo prolongado. Las complicaciones hemorrágicas podrían sobrepasar a los efectos benéficos del tratamiento antitrombótico en algunos casos. Como cabe esperar, las complicaciones hemorrágicas graves han sido una constante en los estudios retrospectivos y prospectivos sobre el tratamiento del SAF<sup>10-13,18</sup>. Es frecuente la presencia de hematoma subdural en pacientes jóvenes con SAF en tratamiento anticoagulante intenso<sup>19</sup>. Por eso, es recomendable individualizar el tratamiento anticoagulante teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia trombótica por una parte, y el de hemorragia por otra. El riesgo de hemorragia que pone en peligro la vida en pacientes con tratamiento anticoagulante es, según un estudio prospectivo, del 0,25% por año y aumenta rápidamente cuando la INR es mayor de 4,0<sup>20</sup>. Por cada incremento de 1 punto de la INR, el riesgo de hemorragia grave aumenta un 42%<sup>21</sup>. Los índices de hemorragia en estudios prospectivos en la población general varían ampliamente entre el 0,9-año y el 7% de los pacientes-año<sup>22</sup>. En 2 estudios retrospectivos de SAF<sup>10,11</sup> el riesgo de hemorragia fue del 3,1 y el 7,1% de los pacientes-año. Los factores que favorecen las complicaciones hemorrágicas en pacientes con SAF no son diferentes de los que se encuentran en la población general<sup>23</sup>. Entre ellos figuran la edad avanzada, polimedicación, hemorragia del tubo digestivo previa, enfermedad vascular cerebral trombótica previa e INR superior a 4,5. Un estudio retrospectivo de 15 pacientes con SAF y hemorragia grave mostró que el empleo de medicamentos concomitantes, particularmente aspirina, y la presencia de hipertensión arterial sistémica eran características clínicas de los pacientes con esta complicación<sup>24</sup>. En un estudio retrospectivo que incluyó a 66 pacientes consecutivos con SAF, Ruiz-Iratorza et al<sup>25</sup> compararon los episodios de hemorragia o de trombosis en los últimos 12 meses en relación con las determinaciones de la INR. Se documentó hemorragia grave en 6 por 100 pacientes-

año (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6-15), ninguna fatal, y hemorragia cerebral intraparenquimatosa en 1,5 por 100 pacientes-año (IC del 95%, 0,04-8,4). En 2 pacientes la INR en el momento de la hemorragia era mayor de 5,0. En todos los casos se identificó un factor de riesgo, incluidos traumatismo y cirugía. En contraste, a pesar de una INR alta, el riesgo de recurrencia de trombosis fue de 9,1 por 100 pacientes-año (IC del 95%, 3,3-19,6).

Teniendo en cuenta lo anterior, se podría mejorar el riesgo/beneficio del tratamiento si la anticoagulación de alta intensidad se restringiera a los pacientes con recurrencia trombótica a pesar de una INR entre 2,0 y 3,0, a aquéllos con otros factores de riesgo trombofílico o en presencia de trombosis arteriales, como comentaremos más adelante.

### Duración de la anticoagulación oral

En cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante, a continuación se comentan las evidencias de que se dispone.

El alto riesgo de recurrencia de trombosis en pacientes con SAF ha quedado claramente demostrado en diversos estudios. Khamashta et al<sup>11</sup> demostraron que el índice de recurrencia paciente-año en los 6 meses siguientes a la interrupción del anticoagulante oral en pacientes con SAF fue de 1,30. Este índice es mucho mayor que el observado en pacientes con TEV idiopática, en quienes varía de 0,06 a 0,35<sup>26</sup>. Este hecho indica que el tratamiento anticoagulante en pacientes con SAF y trombosis venosa debe ser más prolongado que en pacientes sin el síndrome. Esta recomendación se ve aún más sustentada por un gran estudio multicéntrico sobre TEV idiopática, que mostró que, en pacientes que interrumpieron la anticoagulación a los 3 meses, la presencia de AL fue un factor de riesgo importante para la recurrencia de TEV, con un riesgo relativo de 6,8 a los 13 meses del evento de TEV inicial. Es obvio que en los pacientes con AL la anticoagulación durante 3 meses fue insuficiente<sup>13</sup>.

En el estudio de análisis de decisión de Brunner et al<sup>17</sup>, diseñado para evaluar el mejor régimen antitrombótico para pacientes con SAF después del primer evento de TEV, el tratamiento con warfarina durante más de 6 meses fue el que mostró el mejor efecto preventivo.

Por lo tanto, teniendo en cuenta estos hallazgos, lo que está claro es que los pacientes con SAF y TEV requieren anticoagulación más prolongada que los pacientes sin SAF. Sin embargo, la pregunta sobre cuánto tiempo se debe mantener la anticoagulación en pacientes con SAF y TEV permanecerá sin respuesta hasta que se disponga de resultados de estudios diseñados específicamente para este fin. Por otra parte, tampoco sabemos si es necesario tratar indefinidamente a los pacientes cuyo

primer episodio trombótico estuvo desencadenado por disparadores no recurrentes, tales como cirugía, anti-conceptivos orales, inmovilización, embarazo o puerperio. De acuerdo con Meroni et al<sup>27</sup>, la cuestión más importante que debe estudiarse es si los beneficios de un tratamiento anticoagulante prolongado, incluso de por vida, superan sus efectos adversos.

### Prevención secundaria en pacientes con síndrome antifosfolípido y trombosis arterial

Los acontecimientos arteriales más frecuentes en pacientes con SAF son la enfermedad vascular cerebral trombótica (*stroke*) y los accidentes isquémicos transitorios, seguidos por el infarto de miocardio y la trombosis arterial periférica. La recurrencia de trombosis arterial se asocia a gran morbilidad. En la población general, las recomendaciones terapéuticas para la prevención secundaria dependen de la presencia o ausencia de una fuente cardioembólica. Así, en presencia de fibrilación auricular se utiliza anticoagulación con una INR entre 2,0 y 3,0<sup>28</sup>. Los antiagregantes plaquetarios, principalmente la aspirina, se utilizan en casos de enfermedad vascular cerebral no tromboembólica o de accidente isquémico transitorio<sup>29</sup>. Levine et al<sup>30</sup> proponen el empleo de agentes antiplaquetarios en pacientes con otros factores de riesgo típicos para trombosis, título bajo de aCL y ninguna otra manifestación de SAF, mientras la anticoagulación se reservaría para aquellos que presenten recurrencia a pesar del tratamiento antiagregante plaquetario. El estudio APASS (Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study), un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, comparó la aspirina (325 mg/día) frente a warfarina ajustada para mantener una INR entre 1,4 y 2,8 durante un período de 2 años, en pacientes que habían presentado isquemia cerebral en el mes previo<sup>31</sup>. De 1.770 pacientes, 720 (41%) tenían aFL positivos y 1.050 (59%) aFL negativos. El objetivo principal de valoración era la muerte o la recurrencia del evento trombótico, que se alcanzó en el 17,8% de los pacientes del grupo de warfarina y en el 16% de los del grupo de aspirina. Los índices de hemorragia grave fueron bajos (2,22 por 100 pacientes-año en el grupo de warfarina y 1,49 por 100 pacientes-año en el grupo de aspirina). La conclusión es que en este grupo de pacientes tanto la warfarina como la aspirina son opciones razonables. Sin embargo, deben hacerse algunas consideraciones importantes en relación con el estudio. El promedio de edad es mucho mayor que el de los pacientes incluidos en estudios de SAF. Los resultados se basan en la muestra inicial para aFL; quizá los resultados hubieran sido diferentes en pacientes con persistencia de los aFL (existen muestras de suero/plasma que se estudiarán para analizar la persistencia de los aFL). La dosis de aspirina (325 mg/día) fue mayor que la recomendada ac-

tualmente (81-100 mg/día), y la INR buscada fue menor que la recomendada.

Debido a la grave y permanente discapacidad, o incluso muerte, de los pacientes con eventos trombooclusivos arteriales (infarto de miocardio, gangrena de las extremidades, isquemia intestinal), se acepta la necesidad de anticoagulación a largo plazo en estos pacientes con SAF. Algunos estudios proponen anticoagulación de alta intensidad (INR: 3,0-4,0)<sup>11,32</sup>. No hay estudios prospectivos sobre este grupo particular de pacientes con SAF. Sin embargo, pueden tomarse ciertas recomendaciones de la bibliografía. Por ejemplo, hay evidencia reciente de que la combinación de warfarina (intensidad moderada; INR: 2,0-3,0) y aspirina (81 mg/día) es el tratamiento óptimo para pacientes con infarto de miocardio<sup>33,34</sup>, y no hay razón para sospechar que este tratamiento no sea eficaz en pacientes con SAF.

### Prevención secundaria en pacientes con síndrome antifosfolípido y trombocitopenia

Entre el 20 y el 40% de los pacientes con SAF presentan algún grado de trombocitopenia<sup>35,36</sup>. Sólo en ocasiones requiere tratamiento, ya que es raro que se asocie a hemorragia. Sin embargo, en casos de trombocitopenia grave, se consideran las mismas opciones terapéuticas que para la púrpura trombocitopénica idiopática, es decir, corticoides, gammaglobulina intravenosa, esplenectomía y danazol.

El gran problema surge, ya que las complicaciones trombóticas en el SAF pueden ocurrir a pesar de recuentos plaquetarios bajos y la trombocitopenia complica el tratamiento de los eventos tromboembólicos y su profilaxis. Un estudio retrospectivo del Registro Italiano<sup>36</sup> mostró que el 32% de los pacientes con SAF y trombocitopenia moderada (50-100.000 plaquetas/l) presentaron al menos un evento trombótico, comparado con el 40% de los pacientes con recuentos plaquetarios normales. En contraste, los pacientes con trombocitopenia grave (< 50.000 plaquetas/l), mostraron una baja prevalencia de trombosis (9%). Estos datos se confirmaron en el estudio de seguimiento de 4 años realizado por el mismo grupo, donde no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de trombosis entre pacientes con recuentos plaquetarios normales (2,54 por 100 pacientes-año) y aquellos con trombocitopenia moderada (3,9 por 100 pacientes-año)<sup>37</sup>. Nuevamente, los pacientes con trombocitopenia grave tuvieron una baja incidencia de trombosis (0,95 por 100 pacientes-año). No es fácil, por lo tanto, el tratamiento antitrombótico en estos pacientes. La decisión sobre la anticoagulación, su intensidad y duración debe sopesarse cuidadosamente teniendo en cuenta el gran riesgo de hemorragia. Se ha propuesto que en pacientes con trombocitopenia moderada se instituya el tratamiento anticoagulante

profiláctico habitual. En contraste, no se recomienda la anticoagulación en pacientes con trombocitopenia grave mientras las cifras de plaquetas no se superen los 50.000.

## Situaciones especiales

### Pacientes con recurrencia de trombosis a pesar de tratamiento anticoagulante

Estos pacientes requieren un tratamiento más intenso. La anticoagulación deberá llevarse a una INR mayor de 3 y se deberá añadir aspirina (81-100 mg/día)<sup>23</sup>. Es importante la búsqueda de otros factores trombofílicos (hiperhomocisteinemia, dislipemia, factor V de Leyden, resistencia a la proteína C activada), algunos de los cuales podrían tratarse de manera específica. Asimismo, es fundamental el estudio y tratamiento de los factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular.

En casos de recurrencia de trombosis a pesar de anticoagulación con INR mayor de 3 y aspirina, se considera el empleo de inmunodepresores. Sin embargo, estos fármacos y los corticoides no se recomiendan a largo plazo, dados sus efectos adversos<sup>23</sup>. Por otra parte, si bien no hay estudios controlados, en el de Khamashta et al<sup>10</sup> no se mostró disminución de los eventos trombóticos en los pacientes en tratamiento con corticoides o inmunodepresores.

La gammaglobulina intravenosa y la plasmaféresis son opciones terapéuticas basadas en casos anecdóticos, pero justificables en estos casos difíciles.

### Pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y manifestaciones no trombóticas del síndrome antifosfolípido

Dentro de la complejidad del SAF, se encuentra un grupo de pacientes con aFL que no presentan trombosis recurrentes pero que tienen otras manifestaciones del síndrome, tales como *livedo reticularis*, trombocitopenia, valvulopatía cardíaca, una enfermedad similar a la esclerosis múltiple o disfunción cognitiva progresiva. El riesgo de trombosis no se conoce y, por lo tanto, la decisión de iniciar tratamiento antitrombótico es difícil.

### Alteraciones cognitivas

Los pacientes con síntomas neurológicos tales como cefalea, pérdida de memoria y otras alteraciones cognitivas pueden presentar múltiples lesiones hiperintensas en la resonancia magnética cerebral que podrían representar oclusión de pequeños vasos. Gordon et al<sup>38</sup> han encontrado mayor frecuencia de estas lesiones en las imágenes de reso-

nancia magnética en pacientes con valvulopatía, lo que apuntaría a un origen embólico. En nuestra experiencia, y en la del mismo grupo del Hospital St. Thomas<sup>39,40</sup>, en Londres, el tratamiento con heparina de bajo peso molecular o el tratamiento anticoagulante oral conduce a mejoría notable de los síntomas. En espera de mayores evidencias, se ha recomendado iniciar tratamiento con aspirina a dosis bajas (81-100 mg/día) y evaluar muy de cerca las alteraciones cognitivas. En caso de deterioro o extensión de las lesiones en la resonancia magnética cerebral, se deberá considerar el tratamiento anticoagulante<sup>23</sup>.

### Valvulopatía cardíaca

En relación con la valvulopatía cardíaca, Lockshin et al<sup>41</sup> han comunicado las recomendaciones del consenso sobre tratamiento llevado a cabo en Taormina, Sicilia, en 2002. Se aconseja que los pacientes con valvulopatía y evidencia de enfermedad tromboembólica reciban anticoagulación con heparina/warfarina. En los pacientes asintomáticos con valvulopatía, se recomienda tratamiento antiplaquetario. No hubo acuerdo en relación a los corticoides para el tratamiento de la valvulopatía. Sin embargo, se consideró importante distinguir entre deformidad valvular reversible, deformidad cicatrizal irreversible y presencia de vegetaciones, por las implicaciones sobre posibles diferencias en el tratamiento.

En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, nos hemos dedicado al estudio de la valvulopatía del SAF. Hemos demostrado una alta prevalencia<sup>42</sup> de lesiones valvulares en pacientes consecutivos mediante ECOTE. Caracterizamos la valvulopatía desde el punto de vista histopatológico, destacando la presencia de fibrina sobre la superficie de la válvula con mínima infiltración inflamatoria<sup>43</sup>. Sin embargo, se ha demostrado el depósito del aCL y complemento en el subendocardio valvular<sup>44</sup>, así como sobreexpresión<sup>45</sup> de integrina  $\alpha_3\beta_1$ .

En nuestra experiencia, el tratamiento anticoagulante y/o antiplaquetario no es de utilidad para las lesiones valvulares. En un estudio de seguimiento a 5 años mediante ECOTE, encontramos lesiones en el 71% de los pacientes al inicio del estudio y en el seguimiento aparecieron nuevas lesiones y aumentaron de tamaño las ya existentes<sup>46</sup>.

En estos casos, la enfermedad tromboembólica es la que define la necesidad del anticoagulante, pero, a todas luces, las lesiones valvulares (vegetaciones, nódulos) requieren otro tratamiento, desconocido por el momento.

### Nuevas opciones terapéuticas

El tratamiento actual del SAF es puramente sintomático. Por fortuna, y como era de esperar, con el avance en

el conocimiento de los mecanismos patogénicos han aparecido nuevas dianas terapéuticas. Es decir, podrían bloquearse los anticuerpos o los mecanismos de la trombosis mediada por anticuerpos mediante tratamientos específicamente dirigidos a ello. Como ejemplo, los tratamientos tendrán que disminuir la activación endotelial, la interferencia de los anti-B2GP1 con la anexina V placentaria, la sobreexpresión y actividad del factor tisular de monocitos, la inhibición de la proteína C activada<sup>47</sup>.

Revisaremos brevemente algunos de los tratamientos más prometedores.

### Estatinas

Recientemente Meroni et al<sup>48</sup> han demostrado que varias estatinas bloquean la activación de células endoteliales mediada por aFL. Más aún, el mismo grupo demostró la eficacia de la fluvastatina en un modelo animal de SAF<sup>49</sup>. Hoy sabemos que las estatinas, además de disminuir el colesterol, tienen efectos benéficos sobre el endotelio vascular mediante su acción antiinflamatoria y antitrombótica, efectos conocidos como pleiotrópicos, lo que los convierte en fármacos atractivos para el tratamiento del SAF.

### Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina, ampliamente utilizada en reumatología, se ha asociado a una disminución del riesgo de trombosis en pacientes con LES y aFL<sup>6</sup>. Inhibe la activación plaquetaria, por lo que se empleó como tratamiento profiláctico de la trombosis venosa profunda en casos de cirugía de reemplazo articular de cadera<sup>50</sup>. La hidroxicloroquina disminuye el tamaño del trombo, como se demostró en un modelo animal de SAF<sup>51</sup>, e inhibe la activación plaquetaria inducida por aFL *in vitro*<sup>52</sup>. Tiene también efectos inmunomoduladores probablemente por interferencia con el procesamiento de antígeno de las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad, así como por la inhibición de las señales de calcio en células T<sup>53</sup>.

### Inhibidores de la expresión de factor tisular por monocitos

Los aFL, particularmente los anti-B2GP1, aumentan la expresión de factor tisular en monocitos, lo cual constituye un mecanismo de hipercoagulabilidad ya identificado en pacientes con SAF<sup>54</sup>. Varios agentes farmacológicos inhiben el factor tisular de los monocitos, entre ellos las estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y el dilazep, agente antiplaque-

tario e inhibidor de la recaptación de adenosina<sup>47</sup>. Otros agentes, como el inhibidor recombinante de la vía del factor tisular, los anticuerpos antifactor tisular y el péptido C2 anticoagulante de nemátodos, podrían tener potencialmente valor terapéutico en pacientes con SAF<sup>23</sup>.

### Novedades más sofisticadas

A partir de la hipótesis de que los anti-B2GP1 son directamente responsables de la hipercoagulabilidad del SAF, se ha diseñado un tolerágeno para que se una a las células B específicas para B2GP1 y, en ausencia de una señal proveniente de células T, induzca anergia o apoptosis. Se conoce como LJP-1082 y se encuentra en evaluación en estudios de fase I-II<sup>55</sup>.

En modelos animales de SAF, se han estudiado con éxito la tolerancia oral con B2GP1 o con gammaglobulina, péptidos sintéticos, la inmunomodulación con anticuerpos antiidiotipo, la interleucina 3 y la bromocriptina, así como el trasplante de médula ósea<sup>56</sup>.

### Nuevos anticoagulantes orales

Los nuevos anticoagulantes orales podrían cambiar el tradicional riesgo-beneficio del tratamiento a largo plazo. En particular, el ximelagatrán, un agente antitrombina, parece ser prometedor. Habrá que probar la seguridad y la eficacia a largo plazo.

### Bibliografía

- Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Int Med.* 1992;117:997-1002.
- Vaara O, Manttari M, Manninen V, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation.* 1995;91:23-7.
- Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GRV. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus.* 1998;7:3-6.
- Petri M. Evidence-based management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5:370-3.
- Girón-González J, Del Río E, Rodríguez C, et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol.* 2004;31:1560-7.
- Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins lupus cohort perspective. *Scand J Rheumatol.* 1996;25:191-3.
- Alarcón-Segovia D, Boffa MC, Branch W, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus.* 2003;12:499-503.
- Ridker PM, Cook NR, Lee I-Min, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-304.
- Khamashta MA. Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. En: Khamashta MA, editor. *Hughes syndrome. The antiphospholipid syndrome.* London: Springer; 2000. p. 391-6.
- Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med.* 1992;117: 303-8.
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332: 993-7.

12. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S, et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med.* 1998;104:332-8.
13. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999;340:901-7.
14. Derksen RHW, De Groot PG, Kater L, et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:689-92.
15. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, et al. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome: analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med.* 1997;157:2101-8.
16. Rance A, Emmerich J, Fiessinger JN, et al. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;77:221-2.
17. Brunner HI, Chan WS, Ginsberg JS, Feldman BM. Longterm anticoagulation is preferable for patients with antiphospholipid syndrome: result of a decision analysis. *J Rheumatol.* 2002;29:490-501.
18. Crowther MA, Ginsberg JS, Gent M, et al. A randomized trial of two intensities of warfarin (international normalized ratio of 2.0 to 3.0 versus 3.1 to 4.0) for the prevention of recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:1133-8.
19. Al Sayegh FA, Ensworth S, Huang S, et al. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy in seven patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1997;24:1716-8.
20. Hirsh J, Kearon C, Ginsberg J. Duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Arch Intern Med.* 1997;157:2174-7.
21. Van der Meer FJ, Rosendal FR, Vandembroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med.* 1993;153:1557-62.
22. Cuadrado MJ. Treatment and monitoring of patients with antiphospholipid antibodies and thrombotic history (Hughes syndrome). *Curr Rheumatol Reports.* 2002;4:392-8.
23. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131:1164-9.
24. Castellino G, Cuadrado MJ, Godfrey T, et al. Characteristics of patients with antiphospholipid syndrome with major bleeding after oral anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:527-30.
25. Ruiz-Iratorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med.* 2002;162:1164-9.
26. Derksen RHW, De Groot PG. Do we know which patients with the antiphospholipid syndrome should receive long-term high dose anti-coagulation? *J Autoimmun.* 2000;15:255-9.
27. Meroni PL, Moia M, Derksen RHW, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus.* 2003;12:504-7.
28. Albers GW, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest.* 1998;114:683-98.
29. Albers GW, Tijssen JG. Antiplatelet therapy: new foundations for optimal treatment decisions. *Neurology.* 1999;53:25-31.
30. Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, et al. IgG anticardiolipin antibody titers > 40GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death: a prospective cohort study. *Stroke.* 1997;28:1660-5.
31. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA.* 2004;291:576-84.
32. The Haemostasis and Thrombosis Task Force: BCSH guidelines on oral anticoagulation. *Br J Haematol.* 1998;101:374-87.
33. Van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:109-13.
34. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347:969-74.
35. Lechner K, Pabinger-Fasching I. Lupus anticoagulant and thrombosis. *Hemostasis.* 1985;15:254-62.
36. Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies. Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome (idiopathic and secondary to SLE): first report from the Italian Registry. *Hematologica.* 1993;78:313-8.
37. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies. A four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med.* 1996;100:530-6.
38. Gordon P, Khamashta MA, Hughes GRV, Hunt BJ. Patterns of cerebrovascular disease in the Hughes/antiphospholipid syndrome (APS). *Arthritis Rheum.* 2000;43:S309.
39. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Cruz D, Hughes GRV. Migraine in Hughes syndrome. *QJ Med.* 2001;94:114-5.
40. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Ballesteros A, et al. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? *Medicine (Baltimore).* 2000;79:57-68.
41. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus.* 2003;12:518-23.
42. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barrón J, Colmenares-Galvis T, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J.* 1999;137:973-8.
43. García-Torres R, Amigo MC, De la Rosa A, et al. Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings. *Lupus.* 1996;5:56-61.
44. Amital H, Langevitz P, Levy Y, et al. Valvular deposition of antiphospholipid antibodies in the antiphospholipid syndrome: a clue to the origin of the disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:99-102.
45. Afek A, Shoenfeld Y, Manor R, et al. Increased endothelial cell expression of alpha 3 beta 1 integrin in cardiac valvulopathy in the primary (Hughes) and secondary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1999;8:502-7.
46. Espinola-Zavaleta N, Montes RM, Soto ME, et al. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic follow-up study. *J Rheumatol.* 2004;31:2402-7.
47. Roubey RAS. New approaches to prevention of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: hopes, trials and tribulations. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3004-8.
48. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-B2-glycoprotein 1) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2870-8.
49. Ferrara DE, Liu X, Espinola RG, et al. Inhibition of the thrombogenic and inflammatory properties of antiphospholipid antibodies by fluvastatin in an in vivo animal model. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3272-9.
50. Johnson R, Charnley J. Hydroxychloroquine in prophylaxis of pulmonary embolism following hip arthroplasty. *Clin Orthop.* 1979;144:174-7.
51. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 2002;87:518-22.
52. Edwards MH, Pierangeli S, Liu XW, et al. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation.* 1997;96:4380-4.
53. Goldman FD, Gilman AL, Hollenback C, et al. Hydroxychloroquine inhibits calcium signals in T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties. *Blood.* 2000;95:3460-6.
54. Dobado-Berrios PM, López-Pedraza C, Velasco F, Cuadrado MJ. The role of tissue factor in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2467-76.
55. Cockerill K, Linnik MD, Jones DS, et al. A novel therapeutic approach for treating antiphospholipid syndrome based on tolerizing anti-B2-GP1 B cells. *Arthritis Rheum.* 2002;46 Suppl 9:230.
56. Blank M, Krause I, Shoenfeld Y. The contribution of experimental models to our understanding of etiology, pathogenesis and novel therapies in the antiphospholipid syndrome. En: Khamashta MA, editor. *Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome.* London: Springer; 2000. p. 379-88.