

# Mecanismos Patogénicos y Tratamiento del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos. Visión Actual.

Mary Carmen Amigo

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez,  
Universidad Nacional Autónoma de México,  
Ciudad de México, México

## MECANISMOS PATOGENICOS

A diferencia de otros estados trombofílicos, el SAF se asocia con trombosis tanto arterial como venosa. Esto lleva a considerar que quizá no sea un solo mecanismo el responsable de la trombosis venosa, la oclusión arterial y la morbilidad obstétrica.

Existen factores de riesgo genéticos y adquiridos para la trombosis venosa que conducen a una disregulación de la coagulación humoral. La proteína C y la fibrinólisis son particularmente importantes a este respecto. Hay evidencias de disminución de la fibrinólisis en SAF a través de anticuerpos contra el factor activador del plasminógeno tisular. Asimismo, se ha demostrado que la B2GP1 puede retroalimentar de manera negativa la fibrinólisis. Además, la B2GP1 se puede unir al factor XI y en el plasma podría ser un inhibidor de la generación de trombina.

Hay evidencias que muestran que los aPL no sólo interfieren con la función de las proteínas plasmáticas, sino con las funciones celulares de las plaquetas, las células endoteliales y los monocitos. La unión de complejos de B2GP1 a las superficies celulares no es suficiente para activar a las células. Existen receptores celulares para la B2GP1: a) un receptor "toll-like" en células endoteliales, b) anexina A2 en células endoteliales y monocitos, y 3) apoER2' en plaquetas. La anexina A2 es una proteína de membrana que no tiene cola intracelular, lo que dificultaría la trasducción de señal. Probablemente, la anexina A2 sea el sitio primario de unión que posicione la B2GP1 sobre la superficie celular para que la interacción con el receptor "toll-like" se lleve a cabo.

La interacción de los complejos B2GP1-anti B2GP1 con el receptor apoER2 en la superficie plaquetaria

incrementa el depósito de plaquetas sobre la colágena en ciertos modelos *in vitro* a través de la síntesis de tromboxano A2 (TXA2) plaquetario. Los pacientes con SAF tienen incrementados los niveles plasmáticos de productos de degradación de TXA2.

La activación de las células endoteliales conduce a un cambio del fenotipo anticoagulante hacia un fenotipo procoagulante, entre otros mecanismos, por la expresión de factor tisular, de citoquinas, endotelina-1 y moléculas de adhesión.

La activación celular por anti-B2GP1 es débil, pero puede sensibilizar a las células para responder a otros activadores a concentraciones mucho más bajas. Se considera, entonces, que un segundo hit es necesario. Esto explicaría por qué a pesar de la presencia constante de anticuerpos en el suero de pacientes con SAF, no ocurren complicaciones tromboembólicas continuamente.

## TRATAMIENTO

La asociación de trombosis con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos lleva a considerar la prevención primaria. En este momento, y en espera de resultados de estudios prospectivos, la recomendación actual es emplear aspirina a dosis bajas para la profilaxis primaria. Por otra parte, ante el estado trombofílico característico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), se plantea la prevención secundaria con anticoagulación oral (AC). Pero ¿por cuánto tiempo? A la fecha no lo sabemos con precisión. En relación a la intensidad de la AC, diversos estudios retrospectivos sugieren un INR entre 3,0 y 4,0. Sin embargo, en estudios prospectivos un INR entre 2,0 y

3,0 parece ser efectivo. Mención especial requiere la oclusión arterial cerebral como única manifestación del SAF. No existen estudios prospectivos sobre la prevención de la isquemia cerebral en SAF. Se ha sugerido el empleo de antiplaquetarios, reservando la AC para pacientes con recurrencia trombotica a pesar de antiplaquetarios. Sin embargo, no hay acuerdo general, ya que otros grupos con gran experiencia enfatizan la necesidad de AC en estos pacientes dada la gravedad de las recurrencias. Es importante resaltar que en el SAF la trombosis puede ocurrir a pesar de cuentas plaquetarias bajas, lo que dificulta el tratamiento. En términos generales, se considera que ante una trombocitopenia menor a  $50.000/\text{mm}^3$  está contraindicada la anticoagulación, ya que el riesgo de sangrado constituye un problema en este grupo de pacientes. Afortunadamente, con el avance del conocimiento sobre la etiopatogénesis del SAF, otras alternativas terapéuticas están emergiendo. Dentro de éstas se encuentran las estatinas, la hidroxicloroquina, los inhibidores de la expresión de factor tisular por monocitos, LJP 1082, así como los nuevos anticoagulantes orales que podrían cambiar de

manera positiva el tradicional riesgo-beneficio de la terapia a largo plazo con AC.

En relación a las complicaciones obstétricas del SAF, el tratamiento dependerá del escenario clínico. En términos generales se recomienda lo siguiente:

a) en mujeres con títulos bajos de aCL sin historia de pérdida de embarazo: no tratar o aspirina a dosis bajas.

b) Títulos moderados-altos de aCL/AL + 0-2 pérdidas de embarazo < de 10 semanas: aspirina a dosis bajas.

c) aCL/AL + 3 o > pérdidas de < 10 semanas de gestación o 1 pérdida de > de 10 semanas de gestación: aspirina a dosis bajas + heparina profiláctica.

d) aCL/AL + trombosis previa: aspirina a dosis bajas + heparina a dosis terapéutica.

Con tratamiento, el 75% de los embarazos en mujeres con SAF obstétrico llega a buen término. Sin embargo, es considerado un embarazo de alto riesgo y son frecuentes el parto prematuro y los productos de bajo peso al nacer. Asimismo, el embarazo y en particular el puerperio incrementan el riesgo de trombosis en la madre, lo que obliga a una estrecha supervisión de la profilaxis antitrombótica.