

Evidencias en el tratamiento del síndrome antifosfolípido en pacientes alérgicos a la aspirina

J. A. CASTELLANO CUESTA *, A. PÉREZ TORRES *, R. SÁNCHEZ ROI**, F. LÓPEZ CHULIÁ ***

*Sección de Reumatología, **Sección de Neurología, ***Servicio de Hematología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Correspondencia: Dr. Juan A. Castellano Cuesta - Sección Reumatología - Hospital Arnau de Vilanova - San Clemente, 12 - 46015 Valencia

✉ inca63@terra.es

Las manifestaciones clínicas y el tratamiento del síndrome antifosfolípido (SAF) son muy complejos, por lo que deben ser revisados en trabajos más amplios en los que se traten dichos aspectos de forma pormenorizada. A tal efecto, debemos recordar que los autores de esta carta revisaron el tema ampliamente en la revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología en el año 2004.

En este trabajo, revisaremos diversos aspectos relevantes de pacientes con SAF y describiremos las evidencias existentes en pacientes alérgicos a la aspirina, sobre las cuales ya podemos anticipar que son muy escasas, casi inexistentes. Para ello hemos realizado una revisión en la biblioteca Cochrane y en Medline (a través de los términos antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies syndrome, lupus anticoagulant, aspirin hypersensitivity, aspirin sensitization, primary prevention, prophylaxis, thrombosis/prevention and control, stroke, clopidogrel, y combinaciones de los términos anteriores).

De la revisión se puede concluir que no existe ningún estudio adecuado que conteste de forma fidedigna la pregunta planteada. Las escasas referencias encontradas, algunas de las cuales incluyen población general, sin SAF, se han agrupado en los cuatro epígrafes siguientes:

1. Evidencias en sujetos asintomáticos con anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

2. Mujeres embarazadas con SAF.
3. Personas con ictus cerebral con y sin SAF.
4. Casos de afectación cardíaca y SAF.

1. PREVENCIÓN PRIMARIA DE LAS TROMBOSIS EN SUJETOS ASINTOMÁTICOS, CON AAF

No existen evidencias sólidas de la eficacia de los antiagregantes plaquetarios o de los anticoagulantes orales en la prevención primaria de eventos trombóticos en pacientes asintomáticos, sin trombosis previas, portadores de AAF.

Sólo existen evidencias débiles de que la aspirina podría tener cierta eficacia en algunos casos y por ello suele utilizarse con este fin de forma empírica^{1,2}. Quizá esta actitud terapéutica también esté favorecida por la conocida eficacia de la aspirina en la prevención primaria y secundaria del ictus cerebral y del infarto agudo de miocardio en ciertos grupos poblacionales de riesgo^{3,4}.

La prevención primaria en pacientes con AAF puede adquirir mayor importancia en sujetos asintomáticos con determinación de anticoagulante lúpico persistentemente positiva, en aquellos que tengan títulos medios o altos de anticuerpos anticardiolipina, en los portadores de anticuerpos anti-B2 glicoproteína I o si el paciente sufre un lupus eritematoso sistémico como enfermedad de base. Todos estos

son factores de riesgo trombogénico demostrados.

Quizá también pueda resultar de ayuda la estimación en un determinado individuo del riesgo global de mortalidad cardiovascular y de la probabilidad de presentar un ictus cerebral o un infarto agudo de miocardio, a través de los gráficos y algoritmos de Framingham y SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), ampliamente utilizados en el campo de la Cardiología y Neurología, aunque no han sido validados en el contexto del SAF.

En cualquier caso, siempre es necesario prevenir y tratar de forma activa los factores de riesgo cardiovascular y trombogénico modificables⁴: hipertensión arterial, hiperlipemias, diabetes, obesidad, tabaquismo, inmovilización, sedentarismo, el síndrome metabólico, otras coagulopatías asociadas, enfermedad de células falciformes, ciertas enfermedades congénitas con propensión a las trombo-sis, el abuso de drogas como la cocaína, heroína, anfetaminas y el alcohol, la fibrilación auricular y otras cardiopatías embolígenas, la estenosis carotídea asintomática, el síndrome de apnea del sueño, evitar los anticonceptivos orales, la terapia estrogénica sustitutiva, el uso de moduladores selectivos de los receptores estrogénicos y, probablemente, el ranelato de estroncio y los inhibidores selectivos de la COX 2.

Por otra parte, es preceptivo tratar a estos sujetos con heparina de bajo peso molecular durante los períodos que se den circunstancias trombogénicas, como perioperatorio, puerperio e inmovilización.

Pacientes alérgicos a la aspirina

Otras posibles alternativas en pacientes asintomáticos portadores de AAF, alérgicos a la aspirina, serían la abstención terapéutica en los sujetos de bajo riesgo, la utilización de antipalúdicos en casos de LES y considerar la utilización de clopidogrel en los pacientes de mayor riesgo trombogénico y cardiovascular. Todo ello se debe decidir de forma particularizada y empírica, sin que existan actualmente evidencias sólidas provenientes de estudios adecuadamente diseñados que lo avalen.

2. EMBARAZO Y SAF

Basándose en pequeños estudios aleatorizados y en un estudio de metaanálisis⁵ se puede concluir que la proporción de nacimientos vivos se incrementa notablemente, llegando hasta el 75%-85%, cuando las madres con SAF y pérdidas fetales repetidas son tratadas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico y heparina no fraccionada a lo largo del embarazo. Probablemente, la heparina de bajo peso molecular tenga una eficacia similar a la heparina no fraccionada, aunque los datos disponibles no son concluyentes^{5,6}. Sin embargo, algunos autores han conseguido cifras de éxito parecidas sólo con un control exhaustivo del embarazo⁷ y otros con la administración aislada de aspirina a dosis bajas, utilizándola desde al menos cuatro semanas antes de la concepción⁸. Las inmunoglobulinas sólo se recomiendan en casos resistentes a los tratamientos anteriores y, en general, no añaden eficacia a los mismos⁹.

En un pequeño estudio prospectivo de cohortes, que incluyó a 30 mujeres embarazadas con SAF, se utilizó nadroparina sola (sin aspirina), administrada dos veces al día. Hubo un 92,6% de éxitos (nacidos vivos), demostrando que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular aislada, también puede resultar muy eficaz¹⁰.

Por otra parte, investigadores del Instituto Universitario Dexeus (Barcelona), han realizado con éxito la desensibilización oral a la aspirina, en cuatro mujeres embarazadas con SAF, alérgicas a dicho fármaco. Este procedimiento tiene el inconveniente de que debe ser realizado con monitorización cuidadosa en una Unidad de Cuidados Intensivos¹¹. La desensibilización a la aspirina también se ha empleado en casos de cardiopatía isquémica grave, donde es un procedimiento mejor establecido^{12,13}.

En otro estudio en 30 pacientes realizado en Italia, el tratamiento con aceites de pescado se mostró igual de eficaz que la aspirina sólo (73% de nacidos vivos con aceites de pescado vs 80% con aspirina)¹⁴. De este estudio no se puede concluir si el beneficio aparente del grupo de pacientes tratado con aceites de pescado proviene de

dicho tratamiento o del control médico estricto del embarazo.

Clopidogrel ha sido empleado durante el embarazo sólo en casos aislados de SAF o de cardiopatía isquémica¹⁵ y es clasificado, desde el punto de vista de su utilización en la gestación, dentro de la categoría B, es decir, que no existe experiencia durante el embarazo en humanos, aunque en animales no se ha observado toxicidad. Por este motivo no puede ser recomendado de un modo firme durante la gestación.

Pacientes alérgicos a la aspirina

Teniendo en cuenta todos estos datos, en embarazadas con AAF y pérdidas fetales previas, alérgicas a aspirina, quizá lo más razonable podría ser tratar con heparina de bajo peso molecular y controles médicos exhaustivos del embarazo. La desensibilización a la aspirina en una UCI, la utilización de clopidogrel y el uso de inmunoglobulinas endovenosas podrían ser opciones a considerar con cautela en casos en los que hubiese fracasado la primera opción.

3. EVIDENCIAS EN LA PREVENCIÓN DEL ICTUS CEREBRAL

Existe fuerte evidencia de que el tratamiento de elección en accidentes isquémicos cerebrales de origen cardioembólico, debidos a fibrilación auricular, valvulopatías reumáticas, endocarditis verrugosa o por la existencia de trombos intracardíacos es la anticoagulación con warfarina o acenocumarol¹⁶.

No existe clara ventaja de los anticoagulantes sobre la aspirina en el tratamiento de los accidentes isquémicos cerebrales debidos a placas de ateroma en las arterias intracraneales, a foramen oval persistente o en pacientes con niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos determinados en una sola ocasión¹⁷. En pacientes con estenosis carotídea importante (70%-99%) ipsilateral al infarto cerebral el tratamiento de elección es la endarterectomía.

La aspirina combinada con una formulación de dipiridamol de larga duración podría ser más eficaz que la aspirina sola en la prevención del ictus cerebral recurrente en la población general, sin incre-

mentar el riesgo de hemorragia. Aspirina y clopidogrel tienen eficacia similar en prevenir las recurrencias de ictus isquémicos. La combinación de aspirina y clopidogrel no es más eficaz que clopidogrel solo, pero sí que incrementa el riesgo de sangrado. Tratamientos combinados de aspirina y anticoagulantes orales tampoco muestran beneficios adicionales en la prevención del ictus cerebral isquémico, sin embargo incrementan el riesgo hemorrágico. No hay datos suficientes para conocer el posible papel sinérgico del tratamiento a largo plazo con antihipertensivos y estatinas, asociadas a los anticoagulantes o antiagregantes, pero podemos intuir que debe ser positivo^{18,19,20}. Las dietas ricas en frutas, verduras y pescado, así como la actividad física regular, también han demostrado su eficacia en la prevención de ictus isquémicos y hemorrágicos^{21,22,23}.

No se conoce el tratamiento óptimo para pacientes con ictus isquémico y SAF. La aspirina y la warfarina parecen ser equivalentes en la prevención secundaria del ictus isquémico en pacientes con AAF detectados al tiempo del ictus. Esto queda reflejado en el estudio WARSS (Warfarin vs Aspirin Recurrent Stroke Study), un ensayo clínico prospectivo, randomizado, doble ciego y multicéntrico, realizado desde Junio de 1993 hasta Junio de 2000, en el cual 2.206 pacientes con ictus isquémico fueron aleatorizados a recibir warfarina (INR 1,4 a 2,8) o aspirina (325 mg/día) dentro del primer mes del ictus y fueron tratados durante dos años¹⁷. Los pacientes en los que se sospechaba una alteración cardíaca embolígena (por ejemplo, fibrilación auricular) fueron excluidos del estudio.

Un estudio prospectivo de cohortes (Estudio APASS: Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study) dentro del ensayo WARSS, evaluó a 1.770 pacientes que tenían muestras de sangre basales, analizadas en los primeros 90 días de randomización. De ellos, 720 (41%) tenían AAF elevados (aCL, AL o ambos). Sin embargo, los AAF no fueron determinados por segunda vez para ver si la positividad era persistente. Por ello, no se conoce cuántos pacientes cumplían criterios de SAF, para lo cual se requiere que los AAF estén presentes en títulos medios o altos, al menos

en dos ocasiones separadas entre sí por 6 o más semanas.

No se observaron diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares evaluados en ninguno de los grupos estudiados. El riesgo en el grupo de pacientes con AAF positivos en tratamiento con warfarina fue del 26.2 %, en los tratados con warfarina, con AAF negativos del 26.2 %, en los pacientes con AAF positivos tratados con aspirina 22.2 % y en los que tenía AAF negativos, tratados con aspirina 21.8 %.

Este estudio adolece de algunos defectos metodológicos (exclusión de los casos más graves de ictus recurrentes y de los de origen cardioembólico, realización de una sola determinación de AAF, lo cual no define la existencia de SAF y la comparación de aspirina con anticoagulación de moderada intensidad, pero no de alta intensidad), por lo cual es difícil extraer unas conclusiones relevantes del mismo.

Pacientes alérgicos a la aspirina

Con todos estos datos y sabiendo que no existen evidencias sólidas en casos de manifestaciones cerebrales del SAF, las opciones empíricas de que dispondríamos en pacientes alérgicos a la aspirina, según las situaciones concretas y las necesidades, podrían ser la utilización de clopidogrel o la anticoagulación oral (tabla I). El tratamiento trombolítico y la endarterectomía carotídea quedarían sujetos a las indicaciones actuales para la población general.

4. SAF Y PATOLOGÍA CARDÍACA

Las indicaciones precisas de los antiagregantes plaquetarios y de los dicumarínicos en pacientes con SAF y alteraciones cardíacas tampoco son bien conocidas en la actualidad, ya que no existen estudios diseñados adecuadamente para este fin. La mayoría de los expertos recomiendan empíricamente dosis bajas de aspirina cuando se detecta engrosamiento valvular en la ecocardiografía en pacientes asintomáticos, sin síntomas de embolismo.

En casos de engrosamiento o de vegetaciones valvulares con complicaciones embolígenas, o de trombos intracardíacos, se recomienda la anticoagulación con heparina seguida de dicumarínicos. Así

TABLA 1

PROPUESTA DE TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS MANIFESTACIONES CEREBRALES DEL SAF	
Podría ensayarse clopidogrel inicialmente	Anticoagulación oral inicialmente
<ul style="list-style-type: none"> •Epilepsia •Migraña resistente a tratamiento sintomático •Demencia multiinfarto leve y estable. 	<ul style="list-style-type: none"> •Infarto cerebral •Embolismo arterial •Trombosis senos venosos •Mielitis transversa •Corea •Esclerosis múltiple-like •Accidente isquémico transitorio •Amaurosis fugaz •Demencia multiinfarto progresiva •Casos resistentes o progresivos a pesar de la utilización de clopidogrel

mismo, en caso de infarto de miocardio en ausencia de arteriosclerosis coronaria significativa también se recomienda la anticoagulación.

Pacientes alérgicos a la aspirina

En cualquiera de estas situaciones en las que esté indicado el uso de aspirina, ésta podría ser sustituida por clopidogrel en caso de alergia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, et al. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1466-7.
2. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factor and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 924-9.
3. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men : a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.
4. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of

Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 1583-1633.

5. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
6. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005; 83: 684-90.
7. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall, et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome ? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1008-12.
8. Balasch J, Carmona F, López-Soto A, et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8: 2234-9.
9. Triolo G, Ferrante A, Accardo-Palumbo A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 728-31.
10. Ruffatti A, Favaro M, Tonello M, et al. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Lupus* 2005; 14: 120-8.
11. Alijotas-Reig J, San Miguel-Moncin M, Cistero-Bahima A. Aspirin desensitization

in the treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy in ASA-sensitive patients. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 45-50.

12. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95: 509-10.

13. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004; 292 (24): 3017-23.

14. Carta G, Iovenitti P, Falciglia K. Recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies: prophylactic treatment with low-dose aspirin and fish oil derivatives. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32: 49-51.

15. Klinzing P, Markert UR, Liesaus K, Peiker G. Case report: successful pregnancy and delivery after myocardial infarction and essential thrombocythemia treated with clopidogrel. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28: 215-6.

16. Chong JY, Mohr JP. Anticoagulation and platelet antiaggregation therapy in stroke prevention. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 53-7.

17. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291 (5): 576-84.

18. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 787-96.

19. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2046-56.

20. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1267-78.

21. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006; 367 (9507): 320-6.

22. Bouzan C, Cohen JT, Connor WE, et al. A quantitative analysis of fish consumption and stroke risk. *Am J Prev Med* 2005; 29: 347-52.

23. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, et al. Physical activity and stroke: A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 787-98.

¿Pueden el tratamiento hormonal sustitutivo o los anticonceptivos orales empeorar el fenómeno de Raynaud?

C. FERNÁNDEZ CARBALLIDO

Sección Reumatología - Hospital General de Elda

Correspondencia: Dra Cristina Fernández Carballido - Hospital General de Elda - Ctra Elda-Sax, s/n - Elda - Alicante

✉ fernandez_cri@gva.es

PREGUNTA

¿Puede el tratamiento hormonal sustitutivo o los anticonceptivos orales, empeorar el fenómeno de Raynaud?

El fenómeno de Raynaud (FR) se caracteriza por la presencia de episodios de cambio de coloración de la piel de los dedos (aunque puede darse también en otras localizaciones, como la lengua, la nariz, las orejas o las arterias coronarias), como consecuencia del vasoespasmo de las arterias en respuesta a determinados estímulos, como la exposición al frío o al estrés emocional.

Su etiología no está claramente establecida, pero es probablemente multifactorial. Los estudios recientes sugieren que el problema subyacente podría estar relacionado con un defecto local de la microcirculación. La agregación familiar sugiere la participación de causas genéticas, que no se han caracterizado por el momento. El exceso de actividad del sistema nervioso simpático no parece ser el desencadenante inicial y probablemente sea más importante la disfunción a nivel de los nervios, el endotelio y las células musculares de la pared vascular, con la participación, posiblemente secundaria, de sustancias vasoactivas y mediadores de la inflamación.

La prevalencia del FR oscila en las diferentes series entre un 2% y más del 15%, y se ha descrito la presencia de

variaciones geográficas en el mismo. Es un fenómeno más frecuente en mujeres, en prácticamente todas las series publicadas, y suele ser predominante entre la menarquía y la menopausia. Por otro lado, diversos estudios han demostrado diferencias en la intensidad y frecuencia de los episodios de FR en las diferentes fases del ciclo menstrual, lo que sugiere que los factores hormonales pueden jugar un papel importante en la expresión de éste fenómeno.

Se plantea, pues, la posibilidad de que el tratamiento con anticonceptivos orales (ACO) pueda afectar, positiva o negativamente, a la expresión clínica del FR.

RESPUESTA

Para intentar dar una respuesta a la pregunta formulada se realizó una búsqueda siguiendo las siguientes estrategias:

1. PUBMED

Utilizando los términos "Raynaud" [MESH] and "contraceptive" [MESH], sin fijar ningún tipo de límite: 17 resultados

No se encontró ningún ensayo clínico ni metaanálisis, así como tampoco ninguna comunicación de estudios prospectivos diseñados para evaluar específicamente la pregunta.

- Diez de los artículos, firmados por Raynaud JP, evalúan los efectos de diferentes métodos anticonceptivos (análogos LHRH, RU16117, R5020, R2323),