

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

11227

106  
204

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. ANTONIO TORRES DIEGO

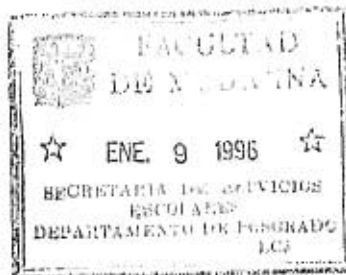
ASESOR DE TESIS:

DR. JOSE HALABE CHEREM  
MEDICO ADSCRITO Y JEFE DEL SERVICIO  
DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL  
DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI

MEXICO, D.F.

1995

FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

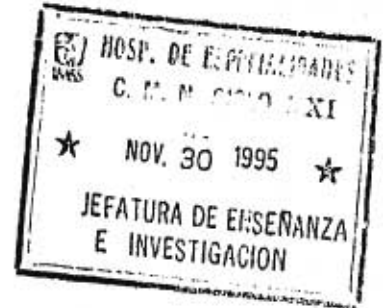
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Halabe*

Vo. Bo. Dr. José Halabe Cherem.  
Asesor de tesis.



*Wacher*

Vo. Bo. Dr. Nicls Wacher Rodarte.  
Jefe de enseñanza e investigación  
del H.E. del CMN Siglo XXI

*Torres*

Vo. Bo. Dr. Antonio Torres Diego.  
Médico residente del H.E. del  
C.M.N. Siglo XXI.

S E D E

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA"

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

( 0 0 1 )

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MEDICINA INTERNA

( 0 3 2 7 )

TITULO DE TESIS

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

P R E S E N T A :

DR. ANTONIO TORRES DIEGO

## SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

### I. INTRODUCCION

El síndrome de antifosfolípido se define como la asociación de anticuerpos antifosfolípido: inhibidor lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina; con trombosis arterial o venosa, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia.(4)

Ciertos trastornos clínicos entre ellos traumatismos, cirugía, inmovilidad, síndrome nefrótico, neoplasia maligna, embarazo y muchos otros se relacionan con formación patológica del trombo que suele manifestarse como trombosis venosa profunda.-- En 1845, Virchow reconoció tres factores principales que participan en la formación del trombo: 1) cambios en la circulación de la sangre, 2) cambios en la pared del vaso y 3) cambios en la sangre circulante. Se sabe ahora que muchos defectos de las proteínas de la sangre corresponden a hipercoagulabilidad y trombosis; a los defectos congénitos de proteínas de la sangre corresponden los que conducen a la trombosis, como deficiencia de antitrombina, de proteína C y S, del cofactor II de heparina y de plasminógenos y de otros, se les llama en general trombofilias congénitas. Los defectos adquiridos de las proteínas de la sangre se asocian también con trombosis como defectos adquiridos de la proteína C, proteína S ó antitrombina. Los anticuerpos antifosfolípido incluyen anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante del lupus, constituyen el síndrome de trombosis

antifosfolípido, que son también defectos adquiridos de las proteínas de la sangre asociados con trombosis y pueden ser los defectos más frecuentes adquiridos de las proteínas de la sangre relacionados con trombosis venosa y arterial.(23)

Aunque es un transtorno que se manifestó e identificó inicialmente en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado, en la actualidad el síndrome antifosfolípido se observa en pacientes que no presentan ninguna otra enfermedad aparente.(23)

El síndrome de trombosis antifosfolípido se considera un estado hipercoagulable que aún no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual ocurre esta anomalía, sin embargo, actualmente se dispone de métodos de detección para su diagnóstico y control oportuno. Su importancia clínica radica en que tiene un involucro sistemático con manifestaciones hematológicas principalmente, pero puede ser a nivel de SNC, cutáneo, cardiovascular y en las mujeres a nivel ginecológico con pérdida fetal, así como en otros sistemas.(18)

Desde 1952 cuando Conley y Hartmann describieron un trastorno de coagulación en dos pacientes con lupus eritematoso sistémico. Se sabe ahora que los enfermos con lupus sistémico y otras enfermedades autoinmunitarias manifiestan una autoinmuno-globulina que tiene capacidad para prolongar las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípido. El término de anticoagulante lúpico fue utilizado por primera vez en 1972 por Teinstein

y Rapaport, así mismo se han reconocido una variedad de condiciones clínicas además de pacientes con LES tales como otras enfermedades autoinmunes, neoplasias, enfermedades virales transitorias en niños, SIDA, en relación con la administración de drogas. (18)

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos adquiridos de forma espontánea de isotipos IgG, IgM o IgA, que se caracterizan por ir dirigidos contra estructuras fosfolipídicas de las membranas celulares.

Wasserman, en 1906, fué el primero que describió un tipo de AAF (regina asociada a sífilis). Posteriormente, observó falsos positivos que eran de dos tipos: Agudos relacionados con infecciones, y crónicos asociados con la presencia de enfermedades vasculares de la colágena. Sin embargo, la actividad del anticoagulante lúpico (AL) fué descrita por primera vez en 1952 por Conley y Hartmann, quienes observaron alteraciones con la coagulación en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)

Bowie, en 1963 describió eventos trombóticos y Lechner en 1974, confirmó la alta frecuencia de trombosis tanto arterial como venosa, en este grupo de pacientes.

En 1987 Harris propuso que la combinación de trombosis venosa o arteriales con trombocitopenia en presencia de cualquier



ra de los AAF correspondía a un síndrome.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se define como una entidad caracterizada por trombosis vascular, trombocitopenia, abortos de repetición, livedo reticularis, y puede acompañarse de alteraciones neurológicas, cardíacas y afección de otros aparatos y sistemas. Asociados a estos síntomas encontramos los AAF- (anticoagulante lúpico, isotipos de cardiolipina, IgG, IgA o IgM y VDRL falso positivo).

Se ha definido como SAF primario, a aquellos pacientes -- que no presentan alguna manifestación clínica o serológica de -- LES.

El mecanismo de acción de estos anticuerpos se desconoce, sin embargo Carreras en 1982 postuló que éstos facilitan la coagulación previniendo la liberación de derivados del ácido araquidónico del endotelio vascular con la siguiente reducción de la producción de prostaciclina. Esto facilita la agregación -- plaquetaria e inhibición de precalicreína (factor de Fletcher).

En 1984, Elías y Eldor demostraron IgG en dos pacientes -- con anticoagulante lúpico el cual inhibía la función de la trombomodulina humana (cofactor en la activación de la proteína C por trombina).

También existe una clara asociación con la trombocitopenia. Harris sugirió que estos anticuerpos juegan un papel importante en la destrucción plaquetaria, con daño plaquetario, incremento en la adhesividad iniciando trombosis, que puede afectar diferentes aparatos y sistemas, dando así pauta a las manifestaciones clínicas. El mecanismo de esta destrucción fué sugerido en 1988 por Alarcón-Segovia, como una expresión plaquetaria de fosfatidilserina (que constituye el 30% de carga fosfolipídica en membrana en su región interna), y en forma patológica se expresa al exterior de membrana con el consiguiente contacto con los AAF. El factor que determina esta expresión patológica aún no se conoce.

Briley reportó que hasta un 31% de pacientes con AAF presentaron manifestaciones neurológicas, dentro de las que destacan a nivel del sistema nervioso central: la amaurosis fugax, como la más frecuente; migraña; epilepsia y cofea, que puede simular un cuadro de demencia y recientemente se ha descrito un síndrome de Guillán-Barré en asociación con anticuerpos anticardiolipina. Cabe mencionar que todas estas manifestaciones están relacionadas a fenómenos trombóticos. Otras series incluyen al síndrome de Gerstmann, a la neuropatía periférica y el síndrome de Devic como manifestaciones asociadas a SAF.

4

En 1991, ya se reporta un caso de trombosis vascular cerebral como manifestación de este síndrome en un niño. (3)

## II. EPIDEMIOLOGIA

En relación a este aspecto no se tienen muchos datos, tampoco se conoce con exactitud la prevalencia, pero es baja, no se conocen aún los mecanismos por los cuales los anticuerpos antífosfolípido modifican la hemostasia para inducir un estado -- Hipercoagulable. Los factores de riesgo como los anticonceptivos orales, el tabaquismo y la manipulación de la dieta en relación a lípidos no se conoce con exactitud cómo incrementa el -- riesgo de trombosis, Familias con atífosfolípidos positivos y -- estudios de antígenos de histocompatibilidad han sugerido una -- asociación con HLA DR7, DR4, y DQW7 más DRW53.

Se ha encontrado aparentemente en la población una frecuencia menor del 2% y títulos altos con prueba positiva es de 1 a 2 por 1000. Los títulos bajos pueden ocuparlos un 10%. Hams -- ten et. al. fundamentan que la enfermedad cardiovascular en pacientes jóvenes en Suecia manifestado por infarto al miocardio se encontró una frecuencia del 21%. En España los estudios fundamentan una prevalencia de anticuerpos antífosfolípido positivos del 6.8% con infartos cerebrales y otras series como la de Nemcine et. al. en jóvenes con infartos cerebrales encontró una prevalencia del 18% para A.P.L. (9)

## III. CLASIFICACION

El síndrome Antífosfolípido se subdivide en dos síndromes

clínicamente diferentes aunque estrechamente relacionados entre sí: El síndrome de trombosis por anticoagulante de lupus y el síndrome de trombosis por anticuerpos anticardiolipina, este último es mucho más frecuente que el de anticoagulante del lupus, la relación es aproximadamente de 5:1. Los dos síndromes se pueden asociar con trombosis, pérdida fetal y trombocitopena en orden descendente de prevalencia, sin embargo, el síndrome anti-cardiolipina se acompaña habitualmente de trombosis arterial y venosa, con inclusión de trombosis venosa profunda característica y embolia pulmonar, también arteriopatía coronaria prematura enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular retiniana. El anticoagulante del lupus en ocasiones vinculado con enfermedad arterial, se relaciona con mucha mayor frecuencia con trombosis venosa.

Aunque ambos síndromes antifosfolipídicos se observan asociados con lupus eritematoso sistémico, con otros trastornos de tejido conectivo autoinmunitarios y con otros trastornos médicos como linfomas, la mayoría de los individuos que presentan el síndrome antifosfolípido de trombosis por anticuerpos anticardiolipina o el síndrome antifosfolípido por anticoagulante -- del lupus con sanos y no tienen otro trastorno médico subyacente, de ahí que se clasifiquen en primario y secundario.

#### IV. FISIOPATOLOGIA

Los estados de hipercoagulación consisten en un grupo de

trastornos clínicos pretrombóticos asociados con un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos. Los pacientes con estos trastornos tienen diversas anomalías del sistema de coagulación que origina la formación inapropiada de trombos (6).

El síndrome antifosfolípido considerado dentro de estos estados hipercoagulables a pesar de numerosos estudios y el interés de muchos investigadores, aún no se conoce el mecanismo interno por el cual los pacientes tienen la tendencia a la trombosis. Se han argumentado diferentes hipótesis, sin embargo, ninguna de ellas es concluyente.

En esta sección hablaremos de los mecanismos fisiológicos de la coagulación en forma somera y los conceptos actuales de su probable fisiopatología. El sistema de coagulación es una cascada altamente regulada de interacción de enzimas y cofactores asociados con la superficie que generan la enzima notablemente potente, trombina, en sitios de lesión vascular. La trombina convierte proteolíticamente el fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, activa del factor XIII (la enzima transglutaminasa) que causa la formación de un coágulo insoluble de enlace transversal y activa plaquetas y células endoteliales por digestión proteolítica de su receptor celular único en estas células. La trombina promueve su formación, a través de la activación de los factores VII y V, e inhibe su producción por la activación del sistema de proteína C. Los principales factores --

que afectan la generación patológica de trombina son un grupo de sistemas anticoagulantes naturales, que incluyen antitrombina III (AT-III; un inhibidor de la proteasa serina), el sistema de proteína C dependiente de la vitamina K y el inhibidor de la vía del factor tisular recién descrito. La integridad notable del control inhibitor está indicada por el hecho de que cada etapa en la cascada enzimática puede ser bloqueada por una vía inhibitoria.

Además de estos sistemas anticoagulantes, el sistema fibrinolítico (una segunda cascada enzimática altamente regulada) genera la proteasa de serina ampliamente activa plasmina por acción del activador del plasminógeno tisular en el plasminógeno. La plasmina digiere y disuelve el coágulo de fibrina. Este sistema tiene una acción importante para prevenir la formación patológica de trombos y también está regulada estrechamente por varios inhibidores de proteasa que incluyen diversos inhibidores del activador del plasminógeno e inhibidores de plasmina alfa 2, la macroglobulina alfa 2 y el inactivador C1, por ejemplo.

Es probable que el principal sitio de control de estas interacciones coagulantes y anticoagulantes sea la superficie de las células endoteliales vasculares. La función normal (constante y estado fijo) del endotelio para prevenir la formación de trombos está controlada por diversas actividades relacionadas con la membrana que incluyen 1) expresión de trombomodulina-una proteína "receptora" para trombina que la convierte en un acti-

vador de la proteína C; 2) proteoglicanos que contienen sulfato de heparán- que une y activa la antitrombina III y 3) el ensamble de un sistema generador de plasmina. Se sugiere que el deterioro de la regulación de estas funciones de las células endoteliales contribuye de manera importante al desarrollo de estados de hipercoagulación primarios. (6).

El síndrome de antifosfolípido ocurre por la presencia de autoanticuerpos circulantes a fosfolípidos de carga negativa. (6). Las inmunoglobulinas involucradas con IgG, IgM o ambas y menos frecuentemente la IgA que actúan como inhibidores. (4). Se han implicado mecanismos de acción específica que tratan de dilucidar las alteraciones a nivel del endotelio vascular y entre ellas tenemos: 1) Interferencia con la prostaciclina de las células endoteliales o el liberador del plasminógeno activado; 2) Interferencia con la actividad de la proteína C, la actividad del cofactor de la proteína S, la actividad de la antitrombina III; 3) La Unión directa de las plaquetas a fosfolípidos de la membrana; 4) Inhibición de la formación de precalicreína a calicreína; 5) Involucrar a un inhibidor sérico natural de la coagulación que es la beta 2-glicoproteína I. (15,23).

Se ha visto que el inhibidor causante de las anomalías en la coagulación en el síndrome antifosfolípido es una inmunoglobulina como ya se mencionó que puede ser la IgG, IgM como las más frecuentes, puede encontrarse al mismo tiempo y - -



excepcionalmente la IgA, lo que sabemos de este inhibidor es -- que interfiere con la función que los fosfolípidos ejercen en el proceso de la coagulación sanguínea pero no neutralizada la actividad de ningún factor de coagulación en forma individual.- Se ha demostrado que estos inhibidores tienen especificidad inmunológica contra fosfolípidos aniónicos, y que en consecuencia bloquean la unión mediada por el calcio de factores vitamina K-- dependientes a superficies fosfolipídicas. Se ha evidenciado -- también por estudios de coagulación e inmunológicos que las -- preparaciones de IgG de pacientes con anticoagulante lúpico, pu<sup>o</sup> rificadas por afinidad, pueden reaccionar con cardiolipina, fos<sub>o</sub> fatidilserina, fostatidilinositol y ácido fosfatídico, por otro lado el inhibidor lúpico tipo IgM y anticuerpos con actividad - anticoagulante lúpica de pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden reaccionar preferentemente con fosfolípidos en fase hexagonal. Aunque las membranas celulares poseen fosfolípidos - en fase laminar, la estructura hexagonal podría surgir durante la remodelación de las mismas y eventualmente en condiciones pa<sub>o</sub> tologicas. Recientemente se ha propuesto un papel etiológico de los fosfolípidos que no se disponen en forma de bicapa en la -- aparición de los anticuerpos antifosfolípido, lo que refleja -- una respuesta autoinmune dependiente de la estructura fosfolipí<sub>o</sub> dica. Estos conceptos se han manejado por años, sin embargo, en la actualidad han sido puestos en tela de juicio, de ahí que -- nuevas líneas de investigación en forma independiente describie<sub>o</sub> rón que los anticuerpos anticardiolipina no están dirigidos pri



mariamente contra estos fosfolípidos sino contra el complejo - formado por la cardiolipina con beta 2-glicoproteína I, que es una proteína plasmática con propiedades anticoagulantes. Ossting et. al. demostraron que algunos inhibidores lípidos están dirigidos contra el complejo formado por la protrombina humana con los fosfolípidos aniónicos y no contra los fosfolípidos mismos. Este punto aún no está escalarecido y sigue siendo de controversia. (4,18,25)

A pesar del gran interés despertado en los últimos años - por el síndrome antifosfolípido, todavía no se ha dilucidado el mecanismo implicado en la asociación de los anticuerpos antifosfolípido con la presencia de trombosis y abortos. (4,18,19,25).- Los posibles mecanismos implicados en la patogénesis de las complicaciones clínicas de este síndrome son cuatro:

- 1.- Anomalías en la generación de eicosanoides por las células endoteliales y las plaquetas.
- 2.- Inhibición de la vía de la proteína C y S.
- 3.- Aumento de la expresión del factor tisular por el endotelio.
- 4.- Alteración del sistema fibrinolítico.

- 1.- Anomalías en la generación de eicosanoides por la célula endoteliales y las plaquetas.

Partiendo de que el endotelio vascular normal se comporta

como una superficie antitrombótica y es el escenario donde se ++  
llevan a cabo las reacciones bioquímicas que mantienen la home-  
ostasis de los factores anticoagulantes y procoagulantes. En -  
éste sentido un mecanismo implicado en este proceso es el dese-  
quilibrio en la producción de la prostaciclina, que al parecer  
tienen un papel importante ya que es un inhibidor natural muy -  
potente de la agregación plaquetaria y un fuerte vasodilatador,  
siendo así el producto más importante del metabolismo del ácido  
araquidónico en el endotelio vascular. En forma contralateral -  
el tromboxano A<sub>2</sub>, un potente vasoconstrictor y sustancia proa -  
gregante, el producto más importante de la vía del ácido araquí  
dónico en las plaquetas. (4,25), Dentro de las complicaciones --  
obstétricas hay evidencia que la prostaciclina tiene un papel  
fisiológico en el embarazo y la vida fetal. La pérdida de la --  
relación prostaciclina/tromboxano A<sub>2</sub> puede ser la causa de la --  
tendencia trombótica generalizada, vasculopatía subyacente en --  
las arterias uteroplacentarias y abortos de repetición. (4,7,9,-  
12). Los estudios en animales como ratas y bovinos evidenció --  
que la fracción IgG con actividad inhibitoria de una paciente -  
con trombosis y abortos de repetición, interfería en la forma -  
ción de prostaciclina en diversos sistemas como anillos de - -  
aorta de rata y miometrio humano gestante.

Así como este estudio hay otros donde se ha detectado IgG  
con actividad inhibitoria antifosfolípida, como célula de la ve  
na umbilical humana, también usando agonistas que incrementan -

la producción de prostaciclina y los sueros con anticoagulante lúpico han demostrado actividad inhibitoria de esta sustancia.- Como vemos hay algunas situaciones controvertidas sobre todo en la célula de la vena umbilical humana y puede deberse a aspectos metodológicos y estos a la vez pueden estar influenciados por el origen de las células endoteliales, por la presencia de incubación durante los experimentos de estimulación o por las sustancias empleadas. Con referencia al origen de las células endoteliales, ha sido consistentemente demostrado que el plasma humano, suero o inmunoglobulinas que contienen anticuerpos anti fosfolípido pueden interferir con la generación de prostaciclina por diversos sistemas vasculares heterólogos: anillos aórticos de rata, células del músculo liso vascular de rata en cultivo y células endoteliales de aorta bovina. Contrariamente cuando se utilizan células de vena umbilical humana, los resultados fueron contradictorios. Estas células endoteliales en particular producen una gran cantidad de prostaciclina en cultivo y como consecuencia podrían ser un sistema inadecuado para detectar efectos inhibidores leves, principalmente cuando se emplea un estimulante potente. Incluso es posible que un aumento en la generación de prostaciclina en experimento con un corto periodo de incubación, refleja una respuesta inicial de estas células de la injuria mediada por los anticuerpos antifosfolípido en vivo.

Con el fin de dilucidar el efecto del anticoagulante lúpi

co sobre la producción "in vivo" de eicosanoides se midieron -- los metabolitos urinarios de prostaciclina y tromboxano A2, 2,3 - dino-6-oxo-PGFI alfa y 11-dehidro-tromboxano B2 respectivamente amos metabolitos que reflejan la producción de estas dos sus tancias. Los resultados en pacientes con anticuerpos antifosfolípido se encontró un incremento muy significativo en la excreción urinaria de II-dehidro-tromboxano B2, mientras que el 2-3-dino-6-oxo prostaciclina F1 alfa presentó un incremento de menor magnitud. En un grupo de 6 pacientes con 11-dehidro-tromboxano B2 elevado, demostró que una dosis baja de aspirina (20 -- mg/día por 7 días) era capaz de reducir la excreción urinaria de metabolitos del tromboxano y tromboxano beta 2 serico, sin alterarse el metabolito de prostaciclina. Esto daría una base racional para el empleo de los agentes antiplaquetarios, en particular inhibidores de la ciclooxigenasa, en la profilaxis de -- las trombosis en pacientes con el síndrome antifosfolípido.(4).

En síntesis se ha demostrado que en pacientes con anticoagulante lúpico la activación plaquetaria y la generación de tromboxano beta 2 pueden ocurrir en ocasiones con un defecto de la pared vascular para producir un incremento compensatorio en la biosíntesis de prostaciclina G-12. En contraste la biosíntesis de prostaciclina G-12 está francamente aumentada en varias -- otras condiciones con sobrevida plaquetaria acortada, lo que -- sugiere que dicha síntesis representa una respuesta compensatoria a la activación plaquetaria con aumento en la interacción-

de plaquetas-pared vascular "in vivo"

La razón por la cual algunos anticoagulantes lúpicos es -  
timulan aún sigue sin clarificar. En las plaquetas no activadas  
los fosfolípidos aniónicos están altamente concentradas en la -  
capa interna de la bicapa fosfolipídica de la membrana. Cuando  
las plaquetas son activadas ocurre una redistribución de los --  
fosfolípidos (fenómeno de flip-flop) y los fosfolípidos aniónicos  
se exponen en la superficie celular.

2.- Inhibición por vía de la proteína C y S.

La proteína C es una proteína plasmática vitamina K-depen-  
diente que es activada por la trombina unida a trombomodulina, -  
una proteína de la superficie de las células endoteliales. La -  
proteína C activada cataliza la degradación de los factores Va  
y VIIIa de la cascada de la coagulación. La proteína C activada  
para su expresión anticoagulante requiere de la proteína S acti-  
va como cofactor.

Comp. et. al. fueron los primeros en demostrar un efecto  
de los anticuerpos antifosfolípidos sobre la vía de proteínas -  
C. La fracción IgG de dos pacientes con anticoagulante lúpico -  
inhibía la activación de la proteína C por el complejo trombina  
-trombomodulina, tanto en solución como sobre la superficie ce-  
lular.

Recientemente se ha demostrado que el anticoagulante lúpi

co puede comprometer la acción catalítica de la proteína C activada, posiblemente evitando la formación del complejo esencial para la rápida proteólisis del factor Va tanto sobre los fosfolípidos como sobre la membrana plaquetaria. En consecuencia la persistencia del factor Va en sangre, a pesar de niveles adecuados de la proteína activada crearía una condición de hipercoagulabilidad que podría generar un riesgo incrementado de trombosis. Apoyando este mecanismo, se ha comunicado una asociación entre la aparición de fenómenos trombóticos y la protección contra la degradación del factor Va ejercida por la proteína C activada hallada en pacientes con anticoagulante lúpico. (4).

### 3.- Aumento de la expresión del factor tisular por el endotelio.

La exposición de la sangre al factor tisular que se encuentra en la superficie celular es un hecho fundamental en la iniciación de la coagulación sanguínea después de la injuria tisular. En condiciones fisiológicas el factor VII se activa al unirse con el factor tisular. Siendo el factor tisular un cofactor requerido para el factor VIIa y catalizar la activación de sus dos sustratos, los factores X y IX. (4,13).

La expresión del factor tisular puede ser inducida en células endoteliales por agentes que pertruban la membrana, tales como endotoxina, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina

1 y otros.

Los monocitos pueden ser estimulados para expresar el factor tisular por diversos mediadores biológicos. Las modificaciones en la composición de la membrana en particular el incremento de fosfolípidos cargados negativamente que interactúan con la apoproteína del factor tisular pueden provocar cambios en la actividad. (13).

Hasselaar et. al. evidenciaron que los sueros de pacientes con LES aumentan la expresión de la actividad procoagulante en células humanas de la vena umbilical estimuladas con el factor de necrosis tumoral alfa. También se observó en sueros con anticuerpos antifosfolípido, pero no exclusivamente. Además ellos demostraron que los anticuerpos antifosfolípido potencia la inducción de actividad del factor tisular por células endoteliales estimuladas por factor de necrosis tumoral en un sistema de perfusión. (4).

#### 4.- Alteración del sistema fibrinolítico.

El estudio de este sistema ha demostrado dos posibles mecanismos de la actividad fibrinolítica:

- a) Menos síntesis endotelial y/o liberación del activador tisular del plasminógeno.
- b) Niveles aumentados de inhibidores del activador tisular -

del plasminógeno en plasma.

Los estudios en pacientes con anticoagulante lúpico han sido contradictorios ya que el nivel de activador de plasminógeno no se ha encontrado sin modificaciones importantes en pacientes con síndrome antifosfolípido y grupos controles.

Sin embargo una capacidad fibrinolítica reducida del endotelio ha sido documentada recientemente en pacientes únicamente con anticoagulante lúpico asociado a enfermedades del tejido conectivo y por otra parte la proteína C activada incrementa la fibrinólisis reduciendo el factor tisular inhibidor del plasminógeno tipo I que se sintetiza en la célula endotelial. Por esta razón el mayor nivel de factor tisular inhibidor de plasminógeno tipo I encontrado en pacientes con LES y anticoagulante lúpico podría deberse a la ya mencionada activación defectuosa de la proteína C que puede ser observada en estos pacientes.(4).

Una actividad inhibitoria del anticoagulante lúpico sobre la precalicreína se encontro en tres pacientes que podrían ser un factor adicional en la aparición de una deficiente capacidad fibrinolítica en estos pacientes.(15).

## V. CARACTERISTICAS CLINICAS

Para su estudio del cuadro clínico, dividiremos los dos grupos del síndrome antifosfolípido, ya que hay algunas diferen



cias en su presentación clínica así como para su diagnóstico y tratamiento.

#### ANTICOAGULANTE DEL LUPUS

Casi el 10% de los pacientes con lupus sistémico porta anticoagulante de éste, sin embargo la entidad se observa también con frecuencia en otros transtornos, entre ellos neoplasias ma+ lignas, transtornos linfoproliferativos e infecciones virales, en especial la infección del virus de inmunodeficiencia humana. Con frecuencia el anticoagulante del lupus se manifiesta en in- dividuos por otra parte sanos. También puede ser inducido por - fármacos de los más frecuentes están la cloropromacina, procaína mida, quinida, hidralacina, dilantina, interferón, sulfadoxina, y pirimetamina. Una concepción errónea frecuente es que los pa- cientes con anticoagulante lúpico inducido por fármacos no su - fren trombosis, pero sí tienen riesgo aumentado de enfermedad - trombótica. (18,23).

La frecuencia de hemorragia con el anticoagulante lúpico es menos del 1%. El 25% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico tiene deficiencia concomitante de prótrombina y más - del 40% sufre trombocitopenia. (23).

De mayor importancia clínica es que los pacientes con an- ticoagulante lúpico tienen más riesgo de enfermedad tromboembó- lica, más a menudo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y

trombosis de otros vasos grandes.(23). Hay tromboembolia en -  
aproximadamente 10% de los pacientes con lupus sistémico; sin -  
embargo, en enfermos con lupus sistémico y anticoagulante lúpi-  
co la frecuencia es hasta del 50%. En personas sanas el anticoa-  
gulante corresponde de 6 a 8% de trombosis.(18).

Hay también asociación con pérdida recurrente fetal, trans-  
tornos neuropsiquiátricos, trombosis vascular renal, trombosis -  
de los vasos dérmicos.

Los pacientes con síndrome primario antifosfolípido por -  
anticoagulante del lupus sufren principalmente trombosis venosa  
y embolia pulmonar. Una variedad amplia de sistemas venosos pue-  
den quedar afectados que incluyen no sólo las extremidades (pre-  
sentación más frecuente), sino también vasos mesentéricos, rena-  
les, hepáticos, vena porta y vena cava. Aunque los pacientes su-  
fren también de problemas arteriales, esto no es frecuente en -  
el síndrome primario de trombosis por anticuerpo anticardiolipi-  
na, en el cual los trastornos arteriales son casi tan frecuen-  
tes como los venosos. Esta es una diferenciación para los pa-  
cientes con síndrome secundario de trombosis por anticoagulante  
del lupus, en los que los pacientes, en especial los que tienen  
lupus sistémico y anticoagulante de éste, padecen con más fre-  
cuencia problemas arteriales que aquellos con síndrome primario  
de trombosis por anticoagulante del lupus. Incluso en los pa-  
cientes con síndrome secundario de trombosis por este anticoagu-  
lante, los transtronos venosos son más frecuentes que los arte-

riales. Las arterias afectadas comprenden las coronarias, cerebrales, carotídeas, aórtica, mesentéricas, renales y de las extremidades. (18,23).

#### ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA

Como se mencionó al principio, los anticuerpos anticardiolipina son más frecuentes, por lo menos 5 veces más que el anti-coagulante lúpico. Los fenómenos trombóticos venosos son tan -- frecuentes como los arteriales. Entre los venosos tenemos: la - trombosis venosa profunda de las extremidades superiores e infe- riores, embolia pulmonar, afeción de las venas intracraneales, - vena cava inferior, vena hepática (síndrome de Budd-Chiari), ve- na porta, vena renal y venas retinianas. (18,23,24,25). Los si- tios trombóticos arteriales comprenden arterias coronarias, ca- rotídea, cerebrales, retinianas, subclavia o axilar (síndrome - del cayado aórtico), arterias humerales, mesentéricas, periféri- cas (extremidades) y la porción proximal y distal de la aorta.- (18,23,24,25).

La manifestación clínica va a depender del vaso venoso ó arterial afectado que puede ser a diferentes niveles ya mencio- nados, y los dos síndromes antifosfolípido primeros pueden pre- sentarse:

A nivel cardiovascular es más frecuente con los anticuerpos an- ticardiolipina: Frecuentemente se presenta en personas relativa- metne jóvenes menores de 50 años, sin o con factores de riesgo

para cardiopatía isquémica manifestándose por Angor pectoris estable, angina inestable, infarto al miocardio y muerte súbita. El porcentaje de frecuencia aún no se establece pero algunas series reportan 27%. (17) En un estudio se halló que 33% de los pacientes a los que se realizó cirugía de derivación de arteria coronaria que sufrieron oclusión tardía del injerto. En 80% de los pacientes, los valores de anticuerpos santicardiolipina se incrementaron en algún momento dado a cifras más altas que las preoperatorias.

^ Otro estudio puso de manifiesto que más del 20% de pacientes con infarto al miocardio sobrevivientes menores de 45 años tuvieron anticuerpos anticardiolipina. De esta manera estos anticuerpos parecen tomar un papel en arteriopatía coronaria prematura precoz. (17,23)

Por otro lado se ha visto que afecta las válvulas cardiacas sólo el 18% de los pacientes con lupus tiene enfermedad vascular, las anomalías vasculares cardiacas se hallan en 36% de enfermos con síndrome antifosfolípido primario. Las anomalías encontradas son:

-Engrosamiento irregular importante de las válvulas mitral y aórtica e insuficiencia valvular, con potencial afección hemodinámica grave y ausencia sorpresiva de trombos valvulares.

- Valvulitis aórtica y mitral sobre todo en pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípido, contando la endocarditis verrugosa de Libman-Sacks.
- También se ha reportado falla ventricular izquierda en forma aislada. (17,23)
- Otras alteraciones como: Formación de trombos intracardiacos, cardiomiopatía e hipertensión pulmonar. (18)

MANIFESTACIONES CUTANEAS DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO.-  
(10)

Dentro de las alteraciones cutáneas el signo más frecuentemente es el Livedo Reticularis que se presenta hasta en un 30% en forma primaria asociado más a los anticuerpo anti-cardiolipina, es una manifestacion no habitual de estasis vascular cutánea que se caracteriza por un tipo distintivo de cianosis localizada más frecuentemente en extremidades inferiores. Este signo se asocia con trombosis arterial y venosa recurrente, anomalías valvulares y trombosis cerebrovascular y cuando se agrega hipertensión concomitante se integra el Síndrome de SNEDDON. (20,23). Otra enfermedad con manifestaciones en piel y anticuerpos antifosfolípidos son:

- El lupus eritematoso sistémico, el signo predominante es la trombosis que puede ser a diferente nivel pero lo común son las extremidades condicionando así gangrena, necrosis, púrpura y vasculitis.
- La enfermedad de Degos.- Una vasculopatía multisistémica

tica rara caracterizada histopatológicamente por necrosis de colagena cutanea, atrofia de la epidermis y ausencia de células inflamatorias con altos títulos de anticuerpos anticardiolipinas. Los cambios se atribuyen a daño endotelial en las pequeñas arterias y arteriolas asociado con trombosis y obliteración parcial o total de las luz vascular. (20)

-La enfermedad de Behcet otras de las patologías con manifestaciones taneas asociada ha éste síndrome, se caracteriza por ulceraciones oral y genital recurrente, uveitis, vasculitis, sinovitis y meningoencefalitis. El síndrome de Sjogren excepcionalmente se asocia a anticuerpos anticardiolipina. (20)

#### MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO.

La manifestación más común es el infarto y la isquemia cerebral transitoria. (18,22). Otras menos frecuentes incluyen la corea, migraña, mielitis transversa, encefalopatía, amaurosis fugaz, neuropatía optica isquémica y guillian-Barré. El 38% de los pacientes con anticoagulante lúpico positivo presentan alteraciones neurológicas comparado con el 21% que tiene anticoagulante lúpico negativo. Para los anticuerpos anticardiolipinas fue 49% y 12% positivos y negativos respectivamente. (8,11,18)

Hay estudios donde se pretendía atribuir las alteraciones neurológicas a la actividad lúpica en pacientes con LES, sin embargo se ha encontrado que los anticuerpos antifosfolípidos con títulos altos cursan con alteraciones neurológicas importantes en ausencia de actividad lúpica en sistema nervioso central corroborado por laboratorio y resonancia magnética. (1,5,22,26,28)

Hay un reporte de un caso con trombosis del seno longitudinal como manifestación primaria del síndrome antifosfolípido, dentro de las alteraciones neurológicas raras. (3)

#### MANIFESTACIONES OBSTETRICAS Y GINECOLOGICAS DEL SINDROME ANTIFOSLIPIDO.

Los anticuerpos antifosfolípidos sobre todo los anticardiolipina se asocian con una alta incidencia de pérdida fetal. El síndrome se caracteriza:

- 1.- Aborto en el primer trimestre, del embarazo.
- 2.- Pérdida fetal recurrente en el segundo y tercer trimestre del embarazo.
- 3.- Vasculitis placentaria y trombocitopenia materna.

Las posibilidades de presentar el síndrome en mujeres con anticardiolipina positiva es del 50%, pero el tratamiento anticoagulante adecuado mejora hasta en un 80% de tener un parto normal. Los títulos altos o moderados de anticardio

lipina IgG se asocian más con la presentación de éste síndrome obstétrico. (12,23,24)

#### MANIFESTACIONES COLAGENO-VASCULAR

Esta bien establecido que los anticuerpos antifosfolípidos se dan con mayor frecuencia en pacientes sin lupus eritematoso sistémico, que en aquellos con lupus y otros trastornos inmunitarios. Entre las enfermedades reumatológicas tenemos las mencionadas por sus manifestaciones cutaneas como el síndrome de Behcet, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide y la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria. Sin embargo - la mayoría de los pacientes con síndrome de trombosis por anticuerpo anticardiolipina tiene el síndrome primario sin - - trastorno autoinmunitario subyacente.

Se ha encontrado en forma fortuita una asociación de -- Fiebre Familiar Mediterránea que se caracteriza artritis, pleuritis y peritonitis. Los anticuerpos anticardiolipinas positivos trombocitopenia y fenómenos de trombosis. No se estableció una asociación estrecha inmunológica o de alguna otra índole. (27)

#### IV DIAGNOSTICO.

1.- Clínico

2.- Laboratorio.-Anticardiolipina por ELISA Y Anticoagulante Lúpico.



CARACTERISTICAS CLINICAS DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO.

**Criterios clínicos mayores**

- Trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, etc.)
- Trombosis arterial (ictus, infarto de miocardio, - gangrena)
- Aborto
- Trombocitopenia

**Otros criterios clínicos**

- Alteraciones en las válvulas cardiacas
- Prueba de Coombs positiva

**Livedo reticularis**

- Migraña.
- Ulceras en piernas
- Mielopatía
- Corea
- ¿Hipertensión pulmonar?
- ¿Necrosis avascular?

**Pruebas analíticas confirmadoras\***

- Prueba anticardiolipina positiva (IgG mayor de 20 unidades GPL, IgM mayor de 20 unidades MPL, ¿IgA ?)
- Prueba del anticoagulante lúpico positiva

\*El diagnóstico se debe establecer únicamente cuando existe al menos un criterio clínico mayor y al menos una prueba confirmadora es positiva.

SINDROME DE TROMBOSIS RELACIONADA CON ANTICUERPOS  
ANTICARDIOLIPINA.

**Síndrome tipo I**

Trombosis venosa profunda acompañada o no de embolia pulmonar.

**Síndrome tipo II**

Trombosis arterial coronaria.  
Trombosis arterial periférica.  
Trombosis aórtica.  
Trombosis arterial carotídea.

**Síndrome tipo III**

Trombosis de arteria retiniana.  
Trombosis de vena retiniana.  
Trombosis cerebrovascular.  
Ataques isquémicos cerebrales transitorios.

**Síndrome tipo IV**

Mezclas de los tipos I, II y III.  
Los pacientes tipo IV son raros.

**Síndrome de pérdida fetal**

Trombosis vascular placentaria.  
Trombocitopenia materna (no frecuente).  
Pérdida fetal frecuente en el primer trimestre.  
Puede no haber pérdida fetal en el segundo y tercer trimestres.

Como todo en medicina, el aspecto clínico es el primer paso para el abordaje diagnóstico de estos paciente, es imprescindible la historia clínica ya que nos aporta datos valiosos y nos da la pauta para llevar a nuestro paciente a situaciones más complejas del estudio. Esta posibilidad del síndrome de antifosfolípido la debemos considerar ante todo paciente con una trombosis venosa o arterial de origen no explicado, en pacientes menores de 50 años, también en mujeres que presenten abortos repetidos y muchas veces dependerá del sitio venoso o arterial afectado.

El diagnóstico confirmatorio se realiza por clínica más el laboratorio y éste último se realiza por la detección de autoanticuerpos que se unen a antifosfolípidos o a complejos fosfolípido proteína. Los autoanticuerpos se unen en ocasiones a los fosfolípidos que se utilizan en el test VDRL; por ello algunos pacientes pueden presentar positividad no solamente en las pruebas de anticardiolipina o de anticoagulante lúpico, sino también una positividad falsa en la prueba para sífilis, No obstante, la positividad del VDRL no es lo suficientemente frecuente, ni lo es a títulos suficientemente elevados, como para tener valor en el diagnóstico del síndrome antifosfolípido.

La interpretación de la prueba de detección de anticuerpos anticardiolipina puede ser difícil. Su resultado puede -

ser positivo en pacientes con enfermedades infecciosas, inflamatorias, neoplásicas o inducida por fármacos, así como en personas normales. El diagnóstico del síndrome antifosfolípido es más probable si la prueba es positiva para el isotipo IgG a niveles medios o elevados y sigue siendo positiva durante varias semanas o meses. De hecho los pacientes suelen mantener la positividad durante años. En muchos laboratorios se determinan los niveles de IgM anticardiolipina, pero ésta medición es falsamente positiva con mayor frecuencia -- que la IgG (aunque se han observado pacientes con positividad únicamente para el isotipo IgM, habitualmente a niveles elevados). En algunos laboratorios también se estudia el isotipo en los pacientes en quienes se tiene una fuerte sospecha de éste síndrome a pesar de ser negativo los isotipos -- IgG e IgM anticardiolipina, y para el anticoagulante lúpico.

La prueba de anticardiolipina se realiza en suero. Los niveles de IgG se dan unidades GPL, los de IgM en unidades MPL y los de IgA en unidades APL.(25)

El método utilizado en la prueba para la anticardiolipina es la técnica de ELISA, la cual ha sido debidamente estandarizada presentando las siguientes ventajas:

- a) La posibilidad de trabajar sobre sueros almacenados.
- b) La demostración de la especificidad inmunológica.

- c) La caracterización del isotipo de la inmunoglobulina.
- d) La cuantificación de los anticuerpos.
- e) No es afectada por la presencia de heparina ni por el tratamiento con agonistas de la vitamina K. (4)

Las cifras de IgG superiores a 20 (preferiblemente a 40), son más específicas para el diagnóstico del síndrome. Las muestras con niveles superiores a 80 no pueden ser estudiadas con precisión mediante la técnica de ELISA estandar y por ello deben ser diluidas.

Por otro lado la presencia del anticoagulante lúpico muchas es difícil de realizar e interpretar. Esta prueba es un análisis funcional en el que se cuantifica la capacidad de los anticuerpos antifosfolípido para prolongar la coagulación a través de la inhibición de la conversión de la protrombina en trombina, o de la activación del factor X. (Ambas reacciones son catalizadas por fosfolípidos). La prueba se inicia con el intento de demostración de la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial, del tiempo del veneno de víbora de Russell a del tiempo de coagulación con caolín. Si cualquiera de ellos es positivo se debe repetir la prueba -- utilizando una muestra constituida por la mezcla del plasma del paciente con plasma normal. Si el trastorno que presente el paciente es la deficiencia de algún factor de la coagulación, el tiempo de la prueba se normalizará. Si por el contrario, existe anticoagulante lúpico o algún otro inhibidor

de la coagulación, el tiempo de coagulación permanecerá prolongado. La presencia de anticoagulante lúpico se confirmará por la normalización de la prueba de coagulación tras añadir plaquetas o bien un exceso de fosfolípidos, que se unen a -- los anticuerpos. (25)

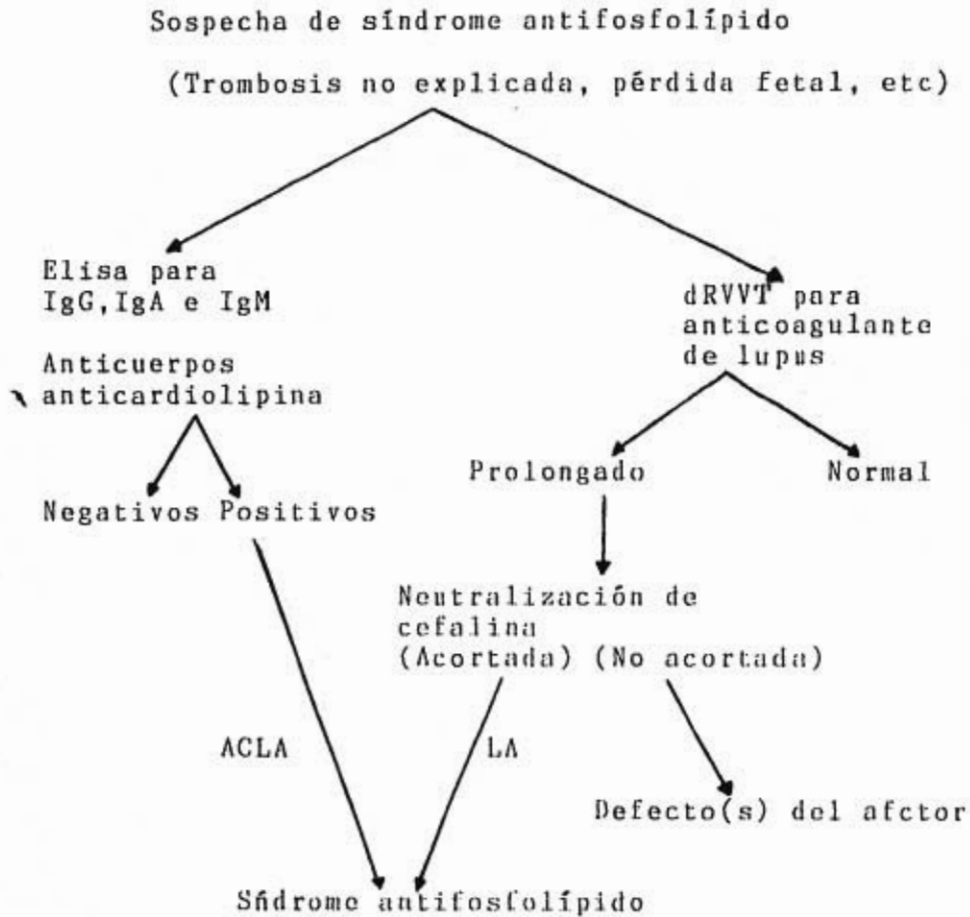
La prueba del anticoagulante lúpico se debe realizar sobre plasma. La prueba no es fiable si el paciente esta recibiendo tratamiento con heparina o con anticoagulantes orales. Siempre se debe solicitar específicamente la prueba del anticoagulante lúpico y no únicamente el TTP del tiempo de veneno de víbora de Russell.

En la actualidad el Tiempo de Veneno de Víbora de Russell es la mejor prueba, cuando se prolonga, se recomienda su confirmación como ya mencionabamos previamente. (23,25)

## VII. TRATAMIENTO

El síndrome antifosfolípido se ha clasificado de acuerdo a su presentación clínica, sobre todo los anticuerpos anticardiolipina pero es aplicable al anticoagulante lúpico. - Esta clasificación (ver cuadro anexo), que consta de cuatro síndromes y el síndrome de pérdida fetal, tienen importancia clínica así como en el tratamiento. El primer paso dentro del tratamiento de éste síndrome es intentar eliminar o reducir-

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE SINDROMES ANTIFOSFO  
LIPIDO.



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA TROMBOSIS ARTERIAL \_  
 DE ORIGEN NO EXPLICADO EN UNA PERSONA JOVEN\*

<b>Trastorno</b>	<b>Pruebas diagnósticas</b>
Síndrome anti <u>fosfolípido</u>	Anticardiolipina; anticoagulante lúpi- co
Aterosclero-- sis acelerada	Estudios con Doppler; angiografía
Vasculitis ce <u>rebral</u>	Crioglobulinas; pruebas hepáticas; com <u>plemento</u> ; angiografía cerebral
Síndrome ne-- frótico	Albúmina sérica; análisis de orina; -- proteínas en orina de 24 horas
Embolia cere- bral por vege <u>taciones</u> en - válvulas car- díacas	Ecocardiografía
Deficiencia - de proteína C	Proteína C
Deficiencia - de proteína S	Proteína S
Deficiencia - de antitrombi <u>na</u> III	Antitrombina III
Enfermedad de Buerger	Antecedentes de consumo de cigarrillos; biopsia angiológica
Homocistinu-- ria	Homocistina en suero y orina

\*Menores de 50 años de edad.



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA TROMBOSIS VENOSA DE O  
RIGEN NO EXPLICADO EN UNA PERSONA JOVEN

<b>Trastorno</b>	<b>Pruebas diagnósticas</b>
Síndrome antifosfo lípido	Anticardiolipina; anticoagulante lúpico
Síndrome nefrótico	Albúmina sérica; análisis de ori-- na; proteínas en orina de 24 ho-- ras.
Neoplasia	Historia clínica, exploración fí- sica; pruebas analíticas y radio- lógicas adecuadas
Deficiencia de pro teína C	Proteína C
Deficiencia de pro teína S	Proteína S
Deficiencia de an- titrombina III	Antitrombina III

los factores que podrían predisponer a la trombosis, como sería la hipertensión, el tabaquismo, los anticonceptivos orales y otros.

Realmente no se ha establecido el tratamiento efectivo que elimine el anticuerpo. se ha intentado diversos modos vigorosos de eliminación/erradicación de anticuerpo con grado diverso de buenos resultados entre ellos plasmaféresis, intercambio plasmático, tratamiento con columna de inmunoadsorción, e inmunoglobulina intravenosa.

Lo que actualmente se tiene para el tratamiento a largo plazo de estos pacientes es tratamiento profiláctico a base de antiagregantes plaquetarios, heparina o dosis bajas y en algunos casos anticoagulación con anticoagulantes orales.

Los corticoesteroides tienen un efecto sobre el anticoagulante de lupus y en menor grado sobre el anticuerpo anti-cardiolipina aunque no parece disminuir el riesgo trombótico. De esta manera no queda lugar para terapéutica inmunosupresora incluyendo ciclofosfamida o aziotropina y por supuesto -- los esteroides. Cuando están justificados los esteroides y otro tratamiento inmunosupresor en pacientes con una enfermedad autoinmunitaria y síndrome de trombosis por anticoagulante de lupus, la inmunosupresión, aunque posiblemente sea útil para el trastorno autoinmunitario subyacente, en general no alivia la propensión para la trombosis. El descubrimiento

del anticoagulante de lupus, en ausencia de enfermedad subyacente y sin signos de trombosis, no necesariamente requiere tratamiento, aunque los datos actuales sugieren que estos individuos tienen una probabilidad de un 40% de sufrir finalmente un problema trombótico, Así la decisión para anticoagular a un paciente asintomático que tiene anticoagulante del lupus requiere juicio e individualización del caso. Los pacientes con anticoagulante o anticuerpo anticardiolipina y antecedente de trombosis necesitan tratamiento anticoagulante a largo plazo. En caso de que no sean tratados hay una recidiva alta de tromboembolia. Los pacientes con trombosis venosa profunda o arterial se tratan mejor con heparina subcutánea a largo plazo, ya que son notoriamente resistentes al tratamiento con warfarina. En aquellos con trombosis retiniana o cerebrovascular, la warfarina más aspirina a dosis bajas (vasos cerebrales) o pentoxifilina (vasos retinianos) puede ser el tratamiento más adecuado. En aquellos con mezclas de sitios trombóticos (tipo IV), el tratamiento se individualiza con base en los sitios predominantes y la gravedad de la trombosis.

El síndrome de pérdida fetal recurrente se ha tratado de manera satisfactoria al permitir el parto de producto de término, con heparina a dosis baja, aspirina ó ácido acetil salicílico con intercambio plasmático; existe poco lugar para la prednisona en pérdida fetal recurrente que se debe a anti-

coagulante de lupus, cuando no hay enfermedad autoinmunitaria subyacente, (ver gráfica de programa de tratamiento). La heparina subcutánea y el Ac. acetilsalicílico a dosis bajas - constituye en tratamiento más seguro y barato. (7,23,25)

En los pacientes que siguen presentando abortos a pesar de éste régimen terapéutico, sugerimos la administración intravenosa de gamaglobulina (0.4 g/kg. 4 días al mes). Este tratamiento se inicia tan pronto como se confirma el embarazo y se mantiene a lo largo del mismo; es muy eficaz pero caro. (7,25)

SINDROME DE PERDIDA FETAL ANTIFOSFOLIPIDO; PRO\_\_  
GRAMA DE TRATAMIENTO

Iniciar una tableta de aspirina al día (50 a 125 m  
g), cuando se hace el diagnóstico de síndrome de  
pérdida fetal antifosfolípido (previo a la con-  
cepción)

Iniciar con heparina mucosa porcina subcutánea a -  
razón de 5000 unidades, cada 12 horas, luego de  
confirmación de embarazo (posconcepción)

✓ Continuar con aspirina y heparina, como se señaló,  
durante el embarazo y por 24 a 48 horas después  
del parto.

El tratamiento corticoesteroide no está justifica-  
do a menos que la paciente tenga lupus eritemato  
so sistémico clínico u otro trastorno autoinmuni-  
tario definido.

REGIMENES ANTICOAGULANTES RECOMENDADOS PARA LOS  
SINDROMES DE TROMBOSIS RELACIONADA CON ANTICUER-  
POS ANTICARDIOLIPINA.

**Síndrome tipo I**

Heparina intravenosa o subcutánea, seguida por auto-  
administración a largo plazo\* de heparina cálcica  
subcutánea.

**Síndrome tipo II**

Heparina intravenosa o subcutánea, seguida por la -  
autoadministración a largo plazo\* de heparina cálcica  
subcutánea.

**Síndrome tipo III**

Cerebrovascular

Warfarina a largo plazo\* con una relación de tiem-  
po de protrombina de 1.2 a 1.5, además de ácido  
acetilsalicílico a dosis baja, dos veces al día

Retiniana

Pentoxifilina\* 400 mg, cuatro veces al día.

**Síndrome de tipo IV**

El tratamiento depende del tipo o tipos así como de  
el sitio o sitios de trombosis, según las recomen-  
daciones anteriores.

\*No se debe suprimir el tratamiento con antico-  
agulante a menos que el anticuerpo anticardiolipina  
haya estado ausente por cuatro a seis meses.

## BIBLIOGRAFIA

1. A. Asherson, A. Khamashta, Antonio Gil, Juan-José Vázquez, Otto Chan. Cerebrovascular Lupus Erythematosus, Lupus-Like Disease, and the Primary Antiphospholipid Syndrome, The American Journal of Medicine 1989;86: 391-99.
2. Paul E. Love Ma, Samuel A, Santoro, MD. Antiphospholipid Antibodies: anticardiolipin and teh Lupus Anticoagulant in Systemic Lupues Erythematosis (sle) and in Non-Sle Disorders. Annals of interanal Medicine- 1990:-112:682-98.
3. Tamayo J. Sieiro M. Halabe J. Trombosis del seno longitudinal como manifestación de un Síndrome Antifosfolípidos primario. Anales Médicos, Asociación Médica del Hospital ABC Enero-Marzo 1992. 37-1
4. P,B Said, M. E. Martinuzzo, L.O. Cameras Fisiopatologia del Síndrome antifosfolípido. Sangre. 1993; 38 (2): 131-38.
5. M.T. Herranz, G. Rivier, M.A Khamashta, K.U. Blaser and G.V. Hughes. Association Between Antiphospholipid Antiboides and Epilepsy in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 1994;37: 568-71

6. R.L. Nachman, R.Silverstein. Estados de Hipercoagulaci6n  
Ann Intern Med. 1993;119:819-27
7. M. Lockshin Which Patients With Antiphospholipid Antibody Should be Treated and How? controversies in clinical -  
Rheumatology. 1993;19: 231-47
8. R.Brey, A. Ghoravi, M.Lockshin, Neurologic Complications  
of. Antiphospholipid Antibodies. Neurologic Aspects of  
Rheumatic Diseases. 1993;4: 833-50
9. G.R. Hughes. The antiphospholipid syndrome: ten years -  
on. The lancet. 1993;342: 341-44
10. D. Sohngen, A. Wehmeier, C. Specker, W. Schneider. Anti-  
phospholipid Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus  
and Sneddo's Syndrome. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1994;20: 55-12
11. R. Hinton, Neurological Syndrome Associated With Anti -  
phospholipid Antibodies, Seminars in Thrombosis and He -  
mostasis. 1994;20: 46-52
12. G. Shapiro Antiphospholipid Syndrome in Obstetrics and  
Gynecology, Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1994  
20: 64-68
13. W. Novotny. Tissue Factor Pathway Inhibitor Seminars -  
in Thrombosis and Hemostasis. 1994;20: 101-106.



14. H. Messmore, N. Fabbrini, D. Hoppensteadt, F. Larach, J. Fareed. Lupus Anticoagulant Assays Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1994;20: 17-401-74-87
15. H. Reyes, L Dearing, X. Shoenfeld, J. Peter. Antiphospholipid Antibodies: A Critique of their Heterogeneity and Hegemony, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, -- 1994; 20: 89-97
16. R.Bick, M. Pegram. Syndromes of Hypercoagulability and Thrombosis: A Review. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1994; 20: 109-25
17. W. Baker, R. Bick. Antiphospholipid Antibodies in Coronary Artery Disease: A Review. Seminars in Thrombosis - and Hemostasis. 1994;20: 27-39
18. C.Kampe. Clinical Syndromes Associated with lupus Anticoagulants. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1994; 20: 16-21
19. R. Bick, W. Baker. Antiphospholipid ant Thrombosis Syndromes. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1994; 20 3-13
20. A. Eng. Cutaneous Expressions of Antiphospholipid Syndromes. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1994;20; 71-77

21. A. Kavanagh. Danazol Therapy in Thrombocytopenia Associated with the antiphospholipid antibody Syndrome. - - 1994 Annals of Internal Medicine. 1994;121: 767-68
22. V. Arnont Anticardiolipn in stroke. The lancet. 1994; - 344: 1082-84
23. R. Bick, W. Baker. Síndromes antifosfolipido y de Trombosis. Clínicas Médicas de Norteamérica. 1994; 685-703
24. A. Lynch. Antiphospholipid Antibodies in predicting adverse. Pregnancy Out come. Ann intern. med. 1994: 120;- 470-475
25. N. Harris. Diagnóstico y tratamiento del síndrome antifosfolípido. Hospital Practice. 1995;5: 12-21
26. W. Sibbitt, W. Brooks, L. Haseler, R. Griffey, L. Frank, B. Hart, R. Sibbitt. spin-spin Relaxation of. Brain Tissues in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and -- Rhevmatism. 1994;38: 810-18
27. J. Halabe, H. Nellen, G. Flores, M. Mercado, J. Pizutto Familial Mediterranean Ferrer and Primary Antiphospholipid Syndrome a Rame Association. A Case Report. Angiology. 1995;46: 854-61
28. E. Toubi. Association of antiphospholipid Antibodies, - with Central Nervous Sytem Disease in Systemic Lupus -- Erythematosus. The American Journal of. Medicine 1995;- 99: 397-401