

112418

2

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado**

Hospital Infantil de México " Federico Gómez"

**SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO
CATASTROFICO, REPORTE DE UN CASO Y
REVISION DE LA LITERATURA**

TESIS

Para obtener el título de:

REUMATOLOGO PEDIATRA

Presenta:

GELACIO GONZALEZ GUTIERREZ

Director de Tesis:

**DR ROBERTO CARREÑO MANJARREZ Y DRA ROCIO
MALDONADO VELAZQUEZ**

México, DF. Septiembre 2001

**TESIS CON
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.

Roberto Carreño M.

DR ROBERTO CARREÑO MANJARREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA

Jefe del Servicio de Medicina Interna Y Reumatología.

Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"

Maldonado Velazquez

DRA MA. ROCIO MALDONADO VELAZQUEZ.

Profesor Adjunto al Curso Universitario de Reumatología Pediátrica.

Jefe del Servicio de Medicina Interna y Reumatología
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DIRECCION DE
ENSEÑANZA

2001

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme dado fortaleza de espíritu para seguir adelante.

A mi madre Margarita Gutiérrez Zamudio y a mi padre Gelacio González Ibarra quienes siempre me han brindado su apoyo incondicional.

A mis hermanos, especialmente a mi gemelo Alejandro, quien siempre defendió su vocación de Servicio Religioso a pesar de las adversidades de su camino, enseñándome la tenacidad con la que se debe luchar, como él, hasta el momento de nuestra muerte.

A mis maestros del Servicio de Medicina Interna y Reumatología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", quienes gentilmente me enseñaron sus conocimientos, su bondad, sencillez y vocación de servicio; de quienes siento gran cariño, respeto y admiración: Dr José Domingo Gamboa Marrufo, Dr Roberto Carreño Manjarrez, Dra Rocio Maldonado V, y Dr Antonio Zamora C.

Al Hospital Infantil de México y a sus amados niños. por haberme acogido en su seno y brindarme sus instalaciones para mi aprendizaje.

ÍNDICE

REPORTE DE UN CASO	1
DEFINICIÓN	3
INTRODUCCIÓN	3
EPIDEMIOLOGIA	5
PATOGENIA	6
CLASIFICACIÓN	7
MANIFESTACIONES CLINICAS	8
CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO	13
DATOS DE LABORATORIO	13
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	15
TRATAMIENTO	16
PRONÓSTICO	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO CATASTROFICO REPORTE DE UN CASO

Describimos el caso de una adolescente femenina de 14 años de edad, con historia de palidez progresiva, hipertensión arterial, edema en cara y extremidades que evolucionó a anasarca, de 6, 3 y 2 meses de evolución respectivamente; así como oliguria, disnea y dificultad respiratoria momentos antes de su ingreso al hospital. A la exploración física de ingreso se detectó taquicardia 145/min, hipertensión arterial 140/117, temperatura 37.5 grados C, ingurgitación yugular grado III, dificultad respiratoria, derrame pleural en ambas bases pulmonares, ascitis y edema blando de extremidades inferiores. Los exámenes de laboratorio revelaron anemia hemolítica: Hb 6.5g/dl, Hto 19%, VGM 90fL, prueba de Coombs positiva a 3 temperaturas, reticulocitosis 8.6%, bilirrubina indirecta 0.4mg/dl; trombocitopenia de 72,000; creatinina 2.9mg/dl, urea 226mg/dl, colesterol 179mg/dl, triglicéridos 280mg/dl; hiperglucemia 115mg/dl, hiperkalemia 6.1mEq/lt, hipoalbuminemia 1.7g/dl, hiperglobulinemia 4.2g/dl, e inversión de la relación albúmina/globulina. El exámen general de orina con albuminuria +++, hemoglobinuria +++, eritrocituria 20-40/ C, leucocituria 5-10/C, cilindros granulosos, céreos y leucocitarios. La gasometría arterial mostró acidosis metabólica compensada : pH 7.39, hipoxemia 55mmHg, hipocarbina 12mmHg, HCO₃ 7.0, CO₂T 7.4, SaO₂ 89%, déficit de base -16. La radiografía de tórax confirmó imagen sugestiva de derrame pleural bilateral y el ecocardiograma la presencia de derrame pericárdico. Requirió diálisis aguda, restricción hídrica, dieta hiposódica y tratamiento sustitutivo de la función renal.

Un día después de su ingreso, ante la sospecha de glomerulonefritis secundaria a lupus eritematoso sistémico se solicitaron: anticuerpos antinucleares 1: 2,560u con patrón moteado fino, anti-DNA 991 WHO u/ml; presentó hipocomplementemia: C3 14u y C4 < 10u, VDRL positivo. El tiempo de protrombina (TP) 11.9 seg con 100% de actividad, el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa 30.7 seg.); anticardiolipinas: GPL 128u y MPL 18.5u. Debido a la presencia de peritonitis secundaria se administraron antibióticos: ceftazidime y amikacina.

Cinco días posterior a su ingreso, se valoró por el Servicio de Reumatología Pediátrica por cursar con alternancia del estado neurológico, irritabilidad y lenguaje incoherente, se diagnosticó Lupus Eritematoso Sistémico con un índice de actividad lúpica (SLEDAI = 27 puntos). Se solicitó anticoagulante lúpico que resultó negativo. El SPECT cerebral con TC 99M-ECD mostró hipoperfusión/función en lóbulo temporal derecho y aumento de perfusión en lóbulos frontales, sugestivos de infarto cerebral. Se indicaron 3 pulsos intravenosos de metilprednisolona 1g/día y 1 pulso de ciclofosfamida 250mg al cuarto día. Diecinueve días posterior a su ingreso al hospital, persiste el deterioro de función renal, pancitopenia periférica con trombocitopenia grave 9000, y presentó un síndrome torácico agudo, caracterizado por dolor torácico súbito, intenso, progresivo, tos con hemoptisis, dificultad respiratoria y cianosis distal; requirió intubación endotraqueal, con aspiración de secreciones hemáticas, descendió paulatinamente la hemoglobina hasta 3g/dl y la radiografía de tórax mostró infiltrado radioopaco, en base pulmonar derecha. Ante la evidencia de hemorragia pulmonar se administraron 3 pulsos más de metilprednisolona 1g/día IV. El TP 18.8 segundos con actividad 32.4%, y el TTPa prolongado > 120 segundos. Ante la sospecha de Síndrome Antifosfolípido Secundario se inició anticoagulación con heparina 2500u IV cada 6 horas; sin embargo, el deterioro fue progresivo, con hipotensión arterial, hemorragia de tubo digestivo, acidosis metabólica, hipoxemia y finalmente paro cardiorrespiratorio que no respondió a maniobras de reanimación cardiopulmonar. La necropsia reveló microangiopatía trombótica en cerebro, riñones, pulmones, bazo e hígado, así como hemorragia pulmonar, digestiva y nefropatía clase IV de la OMS, con lo que se concluyó como causa de muerte: Hemorragia Pulmonar secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome Antifosfolípido Catastrófico.

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO

DEFINICIÓN:

El término: Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAF) se utiliza para describir a pacientes que presentan una combinación de trombosis arterial o venosa, única o recurrente (superficial o profunda, de pequeños o grandes vasos, en cualquier territorio(1-20); abortos y pérdida fetal recurrente; frecuentemente acompañados por trombocitopenia de intensidad variable; elevación de anticuerpos contra fosfolípidos de carga negativa (aPL): anticoagulante lúpico, anticardiolipinas (aCL) y resultados falsamente positivos de VDRL(Venereal Disease Research Laboratory).(2 -3 -4- -5)

INTRODUCCIÓN:

El estudio de los anticuerpos dirigidos contra epitopos de fosfolípidos se inició en 1907, cuando Wasserman introdujo la primera prueba de diagnóstico para sífilis, definida por Pangborn en 1942, quien denominó al antígeno cardiolipina. (6).

Dos años después de haberse introducido la reacción de Wasserman, los autores: Reinhart y Hauck informaron cada uno de un caso de lupus con reacción de Wasserman falsamente positiva, y descartaron plenamente el diagnóstico de sífilis en ambos casos (7).

La introducción de pruebas serológicas premaritales en busca de sífilis , a finales de 1930, condujo a observar que un buen grupo de personas sin la infección podrían tener una prueba positiva, por lo que Moor en 1952, incorporó el término "pruebas serológicas para sífilis falsas positivas".(8)

Años después, el mismo autor asoció esta situación con enfermedades autoinmunitarias, en particular, lupus eritematoso generalizado. (9).

En 1952, Conley y Hartman (10) dieron a conocer dos casos de lupus eritematoso generalizado que tenían en su suero un factor capaz de inhibir la coagulación normal in vitro(prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activado); más tarde, en 1972, Feinstein y Rapaport(11) también lo identificaron en situaciones diferentes y lo denominaron "anticoagulante lúpico", sin embargo, enfatizaron que la presencia de éste, no se asocia con hemorragia, y cuando ésta ocurre se debe a otros factores, como disminución de protrombina o trombocitopenia, etc.

Varias publicaciones simultáneas que enfocaron su interés en el tema se publicaron en 1983, procedentes de investigadores franceses(12-13), donde se definieron 3 hechos fundamentales:

1. La descripción de una técnica de radioinmunoanálisis de fase sólida, 200 a 400 veces más sensible que el VDRL.
2. La presencia de anticuerpos anticardiolipina en 61% de los pacientes con lupus eritematoso generalizado, y
3. La asociación serológica de los anticuerpos anticardiolipina con pruebas VDRL falsas positivas y anticoagulante lúpico, y su correlación clínica con manifestaciones trombóticas.

Harris, en 1987 (14), propuso la denominación de "síndrome antifosfolípido" para referirse a la asociación de anticuerpos antifosfolípidos, en particular anticardiolipina, con procesos trombóticos arteriales y venosos, frecuentemente acompañados con trombocitopenia.

Tal vez, la primera publicación bajo el nombre de **síndrome antifosfolípido primario** fue un resumen publicado por Mackworth-Young et al (15) quienes en 1987 observaron el síndrome en pacientes sin demostración de otra enfermedad, posteriormente se realizaron nuevas publicaciones, bajo el mismo nombre, realizadas en 1988 por Asherson(16) y en 1989 por Alarcón-Segovia.

Por otra parte, en 1989, Alarcón-Segovia et al (17), publicaron un estudio donde investigaron anticuerpos anticardiolipina de tres isotipos (IgG, IgA e IgM) en una cohorte de 500 pacientes con lupus eritematoso generalizado, y se definieron claramente las características clinicoserológicas del **síndrome antifosfolípido secundario** a lupus eritematoso generalizado.

No obstante, a principios del decenio 1990, Galli et al y Matsuura et al(18) informaron que los anticuerpos anticardiolipina altamente purificados no reaccionaban con este fosfolípido en ausencia de suero o plasma, lo cual, requirió la presencia de una proteína plasmática denominada B2-glicoproteína-I (B2-GPI); esto dio lugar al concepto de anticuerpos anticofactor, y por ende a de los síndromes correspondientes.

Estos antecedentes llevaron recientemente Alarcón-Segovia y Cabral(19) a modificar su clasificación previa de anticuepos antifosfolípido y a presentar lo que han denominado **síndrome antifosfolípido/cofactor**.

EPIDEMIOLOGIA:

El SAF, en sus diferentes variantes (primario, secundario y catastrófico), se ha descrito en hombres y mujeres, en todas las edades: neonatos (20-21); lactantes de 8 meses y adolescentes de 16 años de edad (con edad promedio de 10.2 años), según la revisión de Ravelli A y Martín A (20); así como en adultos, hasta los 74 años de edad. Sólo un 6% de los casos de SAF catastrófico antes de los 15 años de edad. Entre los factores precipitantes de éste último, se encontraron: el parto, las infecciones intestinales y respiratorias; la ingestión de medicamentos como tiazidas, captopril y anticonceptivos orales; cirugías como extracciones dentales, colangiografía retrógrada endoscópica, legrados e histerectomía (21-22).

Se desconoce la incidencia y prevalencia del síndrome antifosfolípido en la población general; sin embargo, entre las personas que tienen niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos (pacientes con enfermedades autoinmunitarias, neoplásicas, infecciosas y quienes han recibido medicamentos en forma crónica) se ha intentado establecer el riesgo de sufrir un primer episodio trombótico; se observó que en mujeres, el riesgo relativo es de 2 a 4, comparadas con las que no tienen dichos anticuerpos. No obstante; el riesgo absoluto de que ocurran estos episodios puede ser bajo, de 0.5 a 9.9 (23), definiendo el riesgo absoluto como la frecuencia de ataques por cada 1000 pacientes al año, en individuos que tienen el factor de riesgo.

De los pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) 17 a 61% tienen anticuerpos aPL y 6 a 65% anticoagulante lúpico (LA), la trombosis ocurre en el 40% de éstos adultos. (1-24).

Por otra parte, los niños con LES tienen una prevalencia de 30 a 87% de anticuerpos aCL y 10 a 42% de LA. (20)

Los adultos con LES y eventos trombóticos pueden tener recurrencia en un 50 a 75% en los siguientes 5 años (25).

Entre las mujeres con trombosis recurrente, pérdida fetal y niveles elevados de anticuerpos aPL, se estima que hasta el 20% son secundarios al síndrome de anticuerpos antifosfolípido. (23).

Se ha informado de muchas infecciones agudas, tanto bacterianas (neumonía neumocócica, septicemia, endocarditis) como virales (parotiditis, VIH), que se relacionan con elevación transitoria de los anticuerpos aPL.

Las infecciones crónicas, y en particular las causadas por VIH tienen niveles elevados de anticuerpos aPL hasta en un 80%. (23)

Diversos medicamentos también se han asociado con niveles elevados de aPL, entre ellos, la hidralacina, procainamida, fenotiacinas y anticomiciales.

PATOGENIA:

Como era de esperarse, ya se ha investigado ampliamente la predisposición genética a padecer éste síndrome. En los pacientes con lupus eritematoso generalizado y anticuerpos antifosfolípido positivos, se informó asociación a HLA-DR7, tanto en la población mexicana como en la italiana y a DR4 en ingleses. En los pacientes mexicanos con SAF primario se ha observado una asociación con HLA-DR5. (26)

En el SAF los niveles elevados de éstos anticuerpos se asocian a un estado de hipercoagulabilidad que ocasiona eventos trombóticos, trombocitopenia y manifestaciones clínicas variables, que probablemente no se correlacionan con dichos anticuerpos.

En este síndrome, los anticuerpos se pueden dirigir no sólo contra diversos fosfolípidos de carga negativa (cardiolipina, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico), sino también contra proteínas plasmáticas, llamadas cofactores (B2-Glicoproteína-1, cininógeno, proteína unida a cininógeno), o proteínas de coagulación (factores Va, Xa, y protrombina) expresadas sobre la superficie de células endoteliales y plaquetas, o unidos a ellas. (19-23-26-27-28).

Se ha podido establecer que los niveles elevados de aPL son causados por un estímulo inmunitario crónico, por diversos mecanismos como:

1. Uso crónico de medicamentos.
2. Autoinmunidad.
3. Enfermedades infecciosas.
4. Neoplasias
5. Idiopático.

A raíz de esto, se ha podido establecer con claridad, la existencia de dos situaciones bien caracterizadas como: el SAF primario y el SAF secundario, con anticuerpos dirigidos contra cardiolipina u otros antígenos. El primario ocurre cuando no se puede identificar la causa de la producción de los anticuerpos aPL.

Por otra parte, los síndromes de anticuerpos anticofactores, son situaciones en las que aún deberá pasar algún tiempo para tener una mejor definición de los mismos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Si bien, es cierto que los aPL, de trastornos autoinmunitarios, se asocian con mayor tendencia trombótica comparados con los aPL de otros trastornos; hasta la fecha no se puede distinguir, en el laboratorio, entre los anticuerpos aPL trombogénicos y los no trombogénicos.

No está claro si los niveles elevados de aPL causan trombosis de manera directa o simplemente se relacionan con ella, sin ser la etiología. En el examen histológico de los vasos de pacientes con SAF se observa la formación de trombos, sin inflamación circundante; lo cual, revela que se trata de un proceso esencialmente diferente a la vasculitis.(23)

Existen hipótesis que tratan de explicar por qué los aPL pueden inducir un estado de **hipercoagulabilidad**; entre ellas se destaca la afección directa sobre las proteínas que fisiológicamente regulan la anticoagulación: ruptura de la proteína C, del sistema anticoagulante de la proteína S; así como interacción directa con plaquetas o células endoteliales, con lo que predominaría un estado procoagulante; sin embargo, a la fecha no se ha descrito un mecanismo que explique adecuadamente la trombosis en la mayoría de los pacientes.(23)

CLASIFICACIÓN DE SÍNDROMES ANTIFOSFOLÍPIDO:

PRIMARIO . SECUNDARIO:

- a) Lupus Eritematoso Generalizado confirmado o probable.
- b) Otras enfermedades autoinmunitarias (p. Ejem. Enfermedades del tejido conectivo, síndromes seleccionados de vasculitis, enfermedad de Crohn y púrpura trombocitopénica idiopática.
- c) Enfermedades indiferenciadas del tejido conectivo o trastornos indefinidos con patología inmunitaria.
- d) Cáncer (tímomas, carcinomas, leucemias, linfomas)
- e) Síndromes inducidos por fármacos.
- f) Infecciones (p. Ej., virus de la inmunodeficiencia humana.)

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO: PRIMARIO O SECUNDARIO.

*Adaptado de Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid síndrome. En Kelley WN, Harris DE, Ruddy S, et al (eds). Textbook of Rheumatology. 5 th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 1997; 1057-1064.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CLASIFICACION DE SAF Y COFACTOR*

Tipo de Síndrome	Fosfolípido	Cofactor
Primario	Cardiolipina	B2-Glicoproteína-1 (B2-GP1)
Primario	Fosfatidilcolina	
Primario	Fosfatidiletanolamina	Cininógeno, proteína unida a cininógeno o ambos.
Primario		(B2-GP1)
Secundario	Cardiolipina	(B2-GP1)
Secundario		(B2-GP1)

*Según Alarcón-Segovia D, Cabral AR. Antiphospholipid/cofactor syndrome. : J Rheumatol. 1996; 23: 1312-1319.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

De la revisión realizada por Ravelli, en 50 niños, las manifestaciones clínicas fueron muy diversas, pero el 100% estuvieron relacionadas con eventos tromboticos: (1)
Los eventos tromboticos, por paso transplacentario de aPL, son sumamente raros. Zurgil et al documentaron anticuerpos aPL en 7 madres y sus respectivos neonatos sin evidenciar ninguna complicación en los mismos.

En neonatos, con SAF, debido aL paso transplacentario de aCL (isotipo IgG), se han reportado trombosis de la vena renal, isquemia cerebral y enfermedad de Addison secundaria a hemorragia adrenal masiva, llegando a negativisarse los aCL, hasta 7 meses después del parto. En una madre con historia de probable lupus eritematoso sistémico y aCL positivos el neonato presentó trombosis de vena renal izquierda y vena cava inferior, negativisándose en el neonato los aCL, 4 semanas después del parto, pero persistiendo positivas en la madre. Sheridan-Pereira et al, reportaron el caso de una madre y un neonato con anticoagulante lúpico, que falleció por **trombosis aórtica**; sin embargo, tenía otros antecedentes de riesgo que predisponían a trombosis: como distress fetal e instrumentación de vasos umbilicales. Dos madres con neonatos afectados, tenían historia de abortos espontáneos recurrentes y sus placentas revelaron infartos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SINDROMES POR TROMBOSIS VENOSA :

En los niños (1-21), se ha reportado la **trombosis venosa superficial y profunda** de extremidades inferiores, de ésta se han reportado 5 casos de **embolismo pulmonar**; sin embargo, éste parece ser menos común en niños con SAF, que en los adultos con trombosis venosa profunda; los cuales , llegan a presentarlo hasta en una tercera parte. Esta complicación llega a manifestarse con tos, disnea, dolor pleurítico; por otra parte, la tromboembolia pulmonar se ha reportado en 2 niños con SAF manifestándose como **hipertensión arterial pulmonar**, un uno de ellos la hipertensión pulmonar se relacionó directamente con el evento trombótico, pero en el otro no se pudo establecer la patogenia. Así mismo, la **afección hepática**, secundaria al síndrome de **Budd-Chiari**, ocasionado por oclusión trombótica de la vena cava inferior, extendiéndose a las venas hepáticas se ha documentado en niños. Una adolescente, de 14 años de edad, con este trastorno, se presentó con dolor intenso en el cuadrante inferior derecho, vómito y fiebre elevada, asociada con elevación de transaminasas hepáticas y hepatomegalia. La biopsia hepática reveló múltiples infartos isquémicos secundarios a trombos de fibrina que afectaban principalmente la zona venosa central. La trombosis de la vena centrolobulillar también se ha descrito y es clínicamente indistinguible del síndrome de Budd-Chiari. Cuando la trombosis venosa es de pequeños vasos, se ha manifestado sólo por elevación de transaminasas hepáticas y hepatomegalia.

La presencia de **hipoadrenalismo**, en cualquiera de sus manifestaciones, incluyendo la enfermedad de Addison, ha sido bien documentada; por ello, la presencia astenia, mioartralgias, hipotensión arterial, dolor abdominal, hiponatremia, e hiperkalemia en un niño con aPL positivos debe alertar hacia infarto o hemorragia venosa adrenal.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico y cefalea refractaria a drogas analgésicas se debe sospechar la posibilidad de **trombosis de senos venosos cerebrales** y realizar los exámenes encaminados para el diagnóstico.

Otro grupo de pacientes con SAF ha presentado, a nivel ocular, **trombosis venosa en retina**.

Múltiples estudios han reportado la presencia de **livedo reticularis** en niños y adultos con SAF y en pacientes con enfermedades del tejido conectivo; así como la presencia de **úlceras cutáneas**, sobre todo en adultos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SINDROMES POR TROMBOSIS ARTERIAL:

Los signos y síntomas de trombosis arteriales, en niños, igual que en adultos, son diversos.(1-21)

A nivel **neurológico**, los síntomas más comunes reportados son secundarios a isquemia cerebral transitoria y pueden ser recurrentes, de éstos, el estado confusional, desorientación, somnolencia y estupor fueron los más frecuentes. Ocasionalmente se presentaron crisis convulsivas y estado epiléptico asociados a encefalopatía hipertensiva. Por otra parte, al igual que en los adultos, los eventos trombóticos más frecuentes ocurren en el territorio irrigado por la arteria cerebral media. Se han reportado casos de niños con corea, donde hipotéticamente existe trombosis de pequeños vasos que irrigan los ganglios basales, cursando con imágenes de TAC y resonancia magnética nuclear normales, tanto en casos de lupus eritematoso sistémico como de APS primario. A nivel de médula espinal se ha reportado mielitis transversa. Recientemente, los aPL fueron encontrados consistentemente en niños, con migraña, hipertensión intracraneana benigna y trastornos del movimiento hemicorporales. Desprendimientos de retina y el síndrome de Tourette también se han asociado a los aPL.

El **infarto agudo del miocardio**; así como la insuficiencia cardiaca congestiva y la presencia de **insuficiencia aórtica y mitral**, secundarias a **vegetaciones exuberantes tipo Libman-Sacks**, se han reportado en SAF primario y secundario de niños con lupus eritematoso generalizado. Además de esto; los adultos pueden mostrar taquicardia de forma exclusiva.

En **intestino** de niños, se ha reportado **trombosis de arterias mesentéricas** con necrosis intestinal; así como colitis isquémica y perforación esofágica reportada en adultos.

La **afección renal**, por trombosis de la arteria renal, infartos renales y microangiopatía trombótica son otras de las alteraciones frecuentes del SAF en **niños y adultos** y manifestándose clínicamente como insuficiencia renal aguda con oliguria, anuria, hematuria, proteinuria o hipertensión arterial. Histológicamente se encuentran trombos de fibrina a nivel de capilares glomerulares.

En adultos se ha descrito dolor y **edema escrotal intenso, orquitis y necrosis prostática** secundarios a eventos trombóticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En extremidades inferiores se ha reportado insuficiencia arterial, con gangrena y necrosis digital tanto en niños como en adultos. Otras alteraciones reportadas en niños son la necrosis avascular de la cabeza femoral.

El SAF catastrófico (1-21) es una complicación rara, manifestada por un deterioro clínico rápido, grave y frecuentemente fatal que conduce a falla multiorgánica: se acompaña de trombocitopenia grave y frecuentemente de hipertensión arterial.

El exámen histológico revela microangiopatía trombótica que puede ocurrir, en días o semanas, en múltiples órganos: sistema circulatorio periférico; cerebro; corazón (siendo la principal causa de muerte ya que puede ocasionar insuficiencia cardíaca, infarto agudo del miocardio, bloqueo cardíaco y paro cardíaco) ; pulmón con hemorragia alveolar y síndrome de distress respiratorio progresivo o edema pulmonar; pancreatitis clínica o subclínica secundaria; bazo; y mesenterio.

En riñón, las biopsias han revelado glomerulonefritis segmentaria con proliferación mesangial, trombos de fibrina en capilares glomerulares e incluso trombosis de ambas arterias renales, con hipertensión arterial maligna que puede cursar con encefalopatía y cardiomegalia.

La biopsia renal de un niño de 10 años que sobrevivió reveló, tres años más tarde, glomeruloesclerosis y desde el punto de vista ecocardiográfico regurgitación mitral con atrofia adrenal completa mediante imagen de resonancia magnética nuclear.

Las biopsias hepáticas de estos pacientes han revelado necrosis zonal y hemorragia con trombos de fibrina en sinusoides y vasos porta.

Los anticuerpos antiplaquetarios se asocian al SAF ocasionando la trombocitopenia con la que cursa, la cual, no necesariamente se relaciona con los niveles de anticuerpos aPL. La trombocitopenia en raras ocasiones causa hemorragia, sólo en los casos graves, como en el caso de SAF catastrófico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SAF:**Síndrome Antifosfolípido Primario:**

CLINICOS:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Trombosis venosas. 2. Trombosis arteriales. 3. Pérdida fetal recurrente: $> \text{ó} = 2$.
LABORATORIO:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Anticuerpos anticardiolipina (isotipo IgG) en niveles medios a elevados. 2. Anticuerpos anticardiolipina (isotipo IgM) en niveles medios a elevados. 3. Prueba positiva de anticoagulante lúpico.

* Según Galve E, Ordi RJ. Primary antiphospholipid syndrome and the Herat. En: Hurst JW (ed). Topics in Clinical Cardiology. New types of cardiovascular disease. New York. Igaku-Shoin Medical Publishers, Inc. 1994; 77-88.

Comentario: Los pacientes deben reunir al menos un criterio clínico y uno de laboratorio. Debe haber una prueba positiva de anticuerpos anticardiolipinas al menos en dos ocasiones más, con tres meses de diferencia.

Síndrome Antifosfolípido Secundario:

DEFINIDO:
<p>Dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pérdida fetal recurrente. 2. Trombosis venosas. 3. Trombosis arteriales. 4. Ulceras en las piernas. 5. Livedo reticularis 6. Anemia hemolítica. 7. Trombocitopenia. 8. Niveles elevados de anticuerpos antifosfolípido (IgG o IgM > 5 DS).
PROBABLE:
<p>Dos o más manifestaciones clínicas y niveles altos de aPL (IgG o IgM > 2 DS, $< \text{ó} = 5$ DS).</p>

*Según Alarcón-Segovia D, Pérez VM, Villa AR, et al. Preliminary criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erytematosus. Sem Arthritis Rheum. 1992; 21: 275-286.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DATOS DE LABORATORIO:

En el laboratorio clínico se pueden determinar los niveles de aPL mediante tres pruebas:

1. Detección de anticuerpos anticardiolipinas mediante la prueba de ELISA.
2. Detección de anticoagulante lúpico.
3. Mediante pruebas positivas falsas de VDRL (Venérea Disease Research Laboratory)

Los niveles positivos de anticuerpos anticardiolipinas (aCL : isotipos IgG e IgM) se reportan en unidades GPL o MPL, en mug/ml; según criterios internacionales provistos por el Instituto Rayne (London UK) (29).

Los resultados se agrupan, según criterios preestablecidos en:

A) NEGATIVOS:

GPL $< / =$ 10.
MPL $< / =$ 7.5

B) INDETERMINADOS O POSITIVO BAJO:

GPL 10 a 20.
MPL 7.5 a 15.

C) POSITIVOS:

GPL 20 a 40.
MPL 15 a 30.

D) POSITIVO MODERADO O ALTO:

GPL $>$ 40.
MPL $>$ 30.

Rapizzi et al (30) determinaron recientemente, en pacientes sanos, los puntos de corte de aCL en niños (de 6 meses a 16 años de edad), adultos (de 21 a 47 años de edad) y ancianos (de 65 a 103 años de edad). Cien pacientes en cada grupo y observaron que los isotipos IgG se presentan en el 26% de los niños sanos y los IgM sólo en el 1% de los mismos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Por otra parte, en ancianos, el isotipo más frecuente fue el IgA 37%, seguido del IgG 12% e IgM 4%.

El autor sugiere que, para evitar resultados falsos positivos, es conveniente realizar el isotipo IgG en niños y el isotipo IgA en ancianos.

Los puntos de corte sugeridos por el autor, con base en sus hallazgos son:

1. NIÑOS:
 - GPL 27.7.
 - APL 13.8.
2. ADULTOS:
 - GPL 11.6.
 - MPL 7.5.
 - APL 23.9.
3. ANCIANOS:
 - APL 51.1

Según los criterios preliminares de clasificación, para el diagnóstico de SAF, de Alarcón-Segovia, se requiere la presencia de niveles elevados de anticuerpos aPL (IgG o IgM > 5 DS) (31), ya que es posible encontrar niveles bajos (IgG o IgM >2DS, <5DS) en individuos normales

La revisión de Asherson, en adultos con SAF catastrófico, reveló niveles de anticuerpos aCL: isotipos IgG e IgM con los siguientes títulos:

- GPL 180 promedio (rango 20 a 1000).
- MPL 91 promedio (rango 4 a 568).

Entre los cuales, la mayoría presentaron títulos elevados de anticardiolipinas; sin embargo, un porcentaje de los mismos llegaron a tener títulos normales o bajos, lo cual, se explica debido al consumo de las anticardiolipinas al formar los trombos, en cuyos casos, los niveles de éstas, pueden tardar hasta 6 meses en positivizarse.

La coagulopatía existente en el SAF, se evalúa indirectamente con la presencia de **anticoagulant e lúpico** (término que alude a los anticuerpos aPL detectados mediante pruebas de función coagulatoria). El método más común para detectarlo, de forma indirecta, consiste en medir el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), evaluando así; el sistema de coagulación intrínseco, que para formar el coágulo en condiciones normales, requiere la interacción de factores coagulatorios: Va/Xa/protrombina y calcio, en la superficie de fosfolípidos con carga negativa; lo cual, no sucede si existen niveles elevados de anticuerpos contra cada uno de estos factores, que **prolongan el TTPa.** (23)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El TTPa se puede prolongar, de igual forma, por deficiencias en cualquiera de los factores de coagulación intrínsecos; sin embargo, para excluir esta posibilidad, se debe mezclar el plasma del paciente a razón 1:1 con plasma normal, que contiene los factores de coagulación citados. El TTPa se corregirá si había deficiencia de factores de coagulación, pero no sucederá si existen anticuerpos antifosfolípido (forma para detectar el anticoagulante lúpico).

El tiempo de protrombina prolongado, en el contexto de un SAF, puede indicar un nivel extremadamente alto de anticoagulante lúpico, aunque la mayoría de las ocasiones se relaciona con deficiencia del factor II o anticoagulación con warfarina.

Los pacientes con aPL pueden tener resultados positivos falsos en VDRL porque esta prueba mide la aglutinación (floculación) de las partículas lipídicas que contienen colesterol y cardiolipina con carga negativa. Los anticuerpos aPL se fijan a la cardiolipina en dichas partículas y producen floculación indistinguible de la observada en pacientes con sífilis.

La determinación de anticuerpos contra B2-Glicoproteína -1 (cofactor), resulta de utilidad para diagnosticar algunos SAF primarios o secundarios, donde las aCL pueden o no estar presentes o que requieren la unión con esta proteína plasmática para poder ocasionar los efectos trombóticos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

En los neonatos con eventos trombóticos se deben considerar como diagnósticos diferenciales la manipulación de vasos umbilicales, distress fetal y prematuridad, ya que se asocian con hipercoagulabilidad.

En los pacientes con eventos trombóticos recurrentes, se han detectado estados de hipercoagulabilidad, hasta en un 30% de los mismos; de las cuales, destacan las deficiencias de proteína C, la resistencia a la proteína C activada, deficiencia de proteína S, y el SAF; sin embargo, éste último hasta en un 5 a 10% de los pacientes (23).

El resto, 70% de eventos trombóticos recurrentes, tienen diversas etiologías(32): estados posoperatorios, trauma, embarazo, anticonceptivos orales, obesidad, hiperlipidemias, inmovilización prolongada, coagulación intravascular diseminada crónica, neoplasias, síndrome nefrótico (pérdida de proteínas anticoagulantes), hemoglobinuria paroxística nocturna, lupus eritematoso sistémico, estados de hiperviscosidad (deshidratación, policitemia vera, trombocitemia esencial, trombocitosis de la artritis crónica juvenil, cardiopatías con incremento del hematocrito), procesos sépticos, endocarditis infecciosa con desprendimiento de émbolos, meningitis, arritmias

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cardíacas, vasculitis, anemia de células falciformes, mitocondriopatías; así como, estados de hipercoagulabilidad menos frecuentes: mutación del gen de protrombina (que ocasiona un aumento de la misma en el suero); hiperhomocistinemia; disfibrirogenemia; deficiencias hereditarias del plasminógeno y del cofactor II de la heparina.

En el diagnóstico diferencial de SAF catastrófico, se deben contemplar los trastornos que cursan con microangiopatía trombótica, tales como: púrpura trombótica trombocitopénica y coagulación intravascular diseminada; así como endocarditis infecciosa complicada con múltiples eventos trombóticos; crioglobulinemia; síndrome urémico hemolítico; y vasculitis lúpica grave. (1-21).

TRATAMIENTO:

La controversia respecto al tratamiento profiláctico de pacientes con niveles persistentemente elevados de aCL no se ha resuelto. Varios estudios ha mostrado que el anticoagulante lúpico se asocia más con eventos trombóticos que las aCL.

En los pacientes asintomáticos y aCL positivas, se desconoce sustancialmente el riesgo de trombosis. Actualmente a estos pacientes se les puede dejar sin tratamiento o administrar dosis bajas profilácticas de ácido acetil salicílico 75mg/día, para prevenir trombosis arteriales. (1).

La profilaxis con heparina subcutánea, para prevenir trombosis venosas, puede ser considerada en pacientes con niveles elevados de aCL o actividad persistente de anticoagulante lúpico que serán expuestos a eventos trombofílicos como inmovilización prolongada o cirugía.(1)

Las mujeres embarazadas con aCL elevados que sufrieron pérdidas fetales previas, deben recibir 7500 a 12,000u de heparina subcutánea cada 12 horas, además de 75mg de ácido acetil salicílico.

El tratamiento antitrombótico y anticoagulante se puede realizar con heparina convencional: en neonatos, lactantes y niños, con una dosis inicial de 50u/kg/IV en bolo y una dosis de mantenimiento de 10 a 25u/kg/hora, en infusiones no mayores a 4 horas dado su inactivación, durante 3 días. En adultos se administra un bolo inicial de 5000 a 10,000u/IV seguido de 1000u/hora, en infusiones de 4 horas, durante 2 a 3 días.

Otra alternativa, es utilizar heparina de bajo peso molecular como la nandroparina cálcica o la enoxiparine, las cuales han mostrado tener menos efectos secundarios y un margen de seguridad muy amplio e igualmente eficaz en la terapia antitrombótica y anticoagulante, además de no ser indispensable la monitorización con INR.

La nandroparina cálcica se utiliza a razón de 100 a 200ui anti-Xa/kg/día, vía subcutánea, en una sola dosis o fraccionada cada 12 hrs) sin pasar de 7500u/dosis.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La enoxiparine se administra, en infantes, a razón de 1.5mg/kg/ dosis cada 12 horas y en niños y adultos a 1mg/kg/dosis cada 12 horas (1mg = 100ui).

En adolescentes existen otros factores de riesgo que pueden predisponerlos a trombosis, tales como fumar y usar anticonceptivos orales con estrógenos, por lo que dichas prácticas se deben evitar.

El tratamiento de los eventos trombóticos se realiza con pulsos de metilprednisolona a 30mg/kg/día (dosis máxima de 1gr/día), y ciclofosfamida; así como plasmaféresis, que está indicada para reducir transitoriamente los niveles de anticardiolipinas.(1). La terapia descrita más la anticoagulación (con heparina intravenosa seguida de anticoagulación oral, con warfarina o acenocumarina), se utiliza en los casos cuyos eventos trombóticos ponen en riesgo la vida como el SAF catastrófico (1) o en casos de embolismo pulmonar (33).

Según Asherson, el 70% de los pacientes adultos, con SAF catastrófico, que recibieron terapia combinada con anticoagulación, esteroides y plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa lograron recuperarse (p = 0.02).

La recuperación de adultos, con monoterapia, se logró en el 65% de quienes recibieron plasmaféresis; 63% con anticoagulación; 54% con esteroides; 34% con ciclofosfamida; 16% con gammaglobulina intravenosa y 4% con esplenectomía. (1).

Un paciente, continuó con plasmaféresis, 3 veces por semana durante un periodo de 3 años con mejoría clínica continua y resolución de las alteraciones observadas en la resonancia magnética nuclear. (1)

La terapia intensa, con anticoagulantes orales (warfarina o acenocumarina), monitorizada mediante INR (Radio normalizado internacional), ha mostrado conferir adecuada protección antitrombótica (INR > / = 3), con o sin bajas dosis de ácido acetil salicílico; sin embargo, las complicaciones hemorrágicas significativas se presentaron en aproximadamente 30% de los casos, siendo graves la cuarta parte de ellas. (1)

A pesar, de que esta serie, no mostró un beneficio adicional de la ciclofosfamida, se ha utilizado en la mayoría de los casos graves de APS catastrófico, ya que un ciclo corto de ciclofosfamida podría ser útil, para prevenir algún efecto de rebote, en los niveles de aCL, posteriores a la plasmaféresis o a la infusión de gammaglobulina intravenosa.

Los agentes trombolíticos se han utilizado en infantes, niños y adultos con embolismo pulmonar con buenos resultados (1-33); sin embargo, en niños se desconocen las dosis óptimas, pero se sugieren uroquinasa 4,400u/kg, en bolo, seguida por 4,400u/kg/h por

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6 a 12 horas; estreptoquinasa 2000u/kg, en bolo IV, seguida de 1000u/kg/h por 6 horas o activador tisular del plasminógeno 0.1mg/kg/h, por 6 horas.

La duración de la terapia antitrombótica no ha sido claramente establecida. Algunos investigadores han sugerido que debe continuar hasta que persistan los aPL y otros sugieren que la profilaxis es necesaria durante periodos prolongados de vida.

Silverman(1) considera que los SAF deben ser tratados con heparina, seguida de acenocumarina por 6 meses de duración, y sostener un INR promedio de 2.5.

La trombocitopenia que es corticorresistente puede ser tratada con dapsona, danazol, cloroquina, warfarina y bajas dosis de acido acetil salicilico, especialmente en pacientes con trombocitopenia grave.

PRONÓSTICO:

Rosove y Brewer encontraron trombosis recurrente en 53% de los pacientes, con un seguimiento a 5 años. De la misma forma, Khamashta et al, la encontraron en el 69% de los pacientes, después de un seguimiento promedio de 6 años. (1).

Cuando los pacientes no son tratados, la incidencia de trombosis recurrente se incrementa hasta 1.3 eventos por paciente cada año. (1).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Asherson RA et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Medicine* 1998; 181: 195-207.
2. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the syndrome (abstract). *Br J Rheumatol* 1987; 19. (Suppl 2).
3. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 2: 285-86.
4. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody: babies, blood clots, biology. *JAMA* 1997; 277: 1549-51.
5. Hayem G et al. Systemic Lupus Erythematosus-Associated Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Occurring After Typhoid Fever. *Arthritis and Rheum* 1999; 42: 1056-60.
6. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol.* L991; 49: 193-230.
7. Talbott JH. Historical background of discoid and systemic lupus erythematosus. En: Dubois EL (ed) *Lupus Erythematosus*. 2nd. Ed. Los Angeles Ca. University of Southern California Press. 1974; 1-9.
8. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic test for syphilis. *JAMA* 1952; 150: 467-73.
9. Moore JE, Lutz WB. The natural history of systemic lupus erythematosus: an approach to its study through chronic biologic false positive reactors. *J Chron Dis.* 1995; 1: 297-316.
10. Conley CL, Hartman RC. Hemorrhagic disorders caused by circulating anticoagulant in patient with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1952; 31: 621-22.
11. Fenstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation in five patients. En: Spaet TH (ed). *Progress in Haemostasis and Thrombosis*. Vol. 1. New York. Grune and Stratton. 1972; 75-95.
12. Harris EM, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983; 1211-1214.
13. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J.* 1983; 287: 1021-23.
14. Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol.* 1987; 26:324-26.
15. Mackworth-Young CG, David J, Loizou S, et al. Primary Antiphospholipid Syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Br J Rheum.* 1987; (Abst):94.
16. Asherson RA. A "primary antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol.* 1988; 15:1742-46.
17. Alarcón-Segovia D, Deleza, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus . A prospective analysis in 500 consecutive patient. *Medicine.* 1989; 68:353-65.
18. Galli M, Cornifurios P, Maasen C, et al. Anticardiolipin antibodies directed no to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet.* 1990; 335: 1544-47.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

19. Alarcón-Segovia D, Cabral AR. Antiphospholipid/cofactor syndromes. *J Rheumatol*. 1996; 23: 1319-1312.
20. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid Antibody Syndrome in pediatric patients. En: *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 1997. 23:657-76
21. Teyssier G, Gautheron V, Absi L, et al: Anticorps anticardiolipine, ischémie cérébrale et hémorragie surrenalienne chez un nouveau-né. *Arch Pediatr*. 1995; 2:1086.
22. Manco-Johnson, MJ. Antiphospholipid Antibodies in Children. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1998; 6: 591-98.
23. Woodruff E. Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos. En: *Secretos de la Reumatología*. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 27: 179-193.
24. Frick PG. Acquired circulating anticoagulants in systemic "collagen disease". *Blood* 1955. 10:691.
25. Rapaport SI, Ames SB, Duvall BJ. A plasma coagulation defect in systemic lupus erythematosus arising from hypoprothrombinemia combined with antiprotrombinase activity. *Blood*. 1960. 15: 212-227.
26. Ramos- Niembro F. (editor). Síndrome antifosfolípido. En: *Enfermedades Reumáticas (Criterios y Diagnóstico)*. Ed. McGraw-Hill Interamericana 1999. Cap. 12: 231-244.
27. Khamastha MA, Cervera R, Asherson RA, et al. Association of antibodies against phospholipid with hearth valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1990; 335: 1541-44.
28. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 1444-1454.
29. Tanne D, D'Olhaberriague, et al. Anticardiolipin antibodies and their associations with cerebrovascular risk factors. *Neurology*. 1999. 52; 1368-73.
30. Rapizzi E. Correction for age of anticardiolipin antibodies cut-off points. *J Clin Lab Anal*. 2000; 14: 87-90.
31. Alarcón-Segovia D, Pérez VM, Villa AR, et al. Preliminary criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum*. 1992; 21: 275-286.
32. Van Cott EM, Laposata M. Laboratory Evaluation of Hypercoagulable States. En: *Coagulation Disorders and Treatment Strategies*. *Hematology/oncology Clinics of North America*. 1998; 12:1141-1166.
33. Fitch JA, Singen BH. Emergency and Critical Care Issues in Pediatric Rheumatology. En: *Life-Threatening Complications of Autoimmune Disease*. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 1997. 23; 439-460.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**