



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

60
11227

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

PREVALENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS
DERMATOLOGICAS EN LOS PACIENTES CON SINDROME DE
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS PRIMARIO EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
NACIONAL LA RAZA, I.M.S.S.

TESIS PROFESIONAL

No. 2003-690-0006

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A N :
DRA. EDITH ALEJANDRA HUERTA ROMERO

ASESOR: DR. JOSE CARLOS RANGEL PORTILLA



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**PREVALENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS
DERMATOLÓGICAS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, I.M.S.S.**

Presenta:

Dra. Edith Alejandra Huerta Romero
Residente de Medicina Interna
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional La Raza

Asesor:

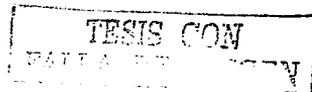
Dr. José Carlos Rangel Portilla
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
del Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional La Raza

Autoriza a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo (especialidad).

NOMBRE: Edith Alejandra Huerta Romero
FECHA: 30 Sept - 03
FIRMA: [Firma]

Lugar de Realización:

Departamento Clínico de Medicina Interna y Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social; México, D.F.



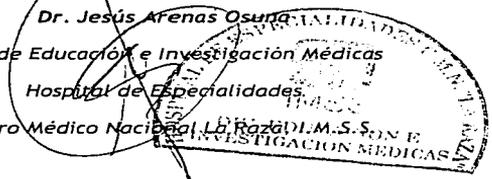
Colaboradores:

Dr. Víctor Cristóbal Mendoza Vásquez
*Médico Internista y Médico Residente de la
Especialidad de Dermatología
Hospital de Especialidades CMN La Raza*

Dra. Argelia Pérez Pérez
*Médico Reumatólogo del
Hospital de Especialidades CMN La Raza*

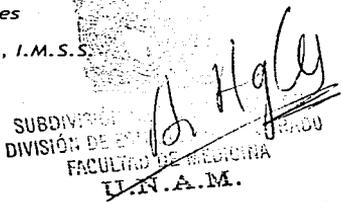
TESIS CON
FALLA DE JUREN

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médicas
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional La Raza, I.M.S.S.



DR. C. Raúl Ariza Andraca

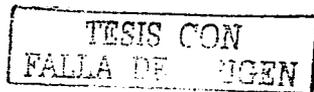
Jefe del Departamento de Medicina Interna
y
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional La Raza, I.M.S.S.

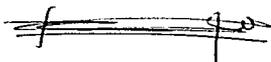


Dra. Edith Alejandra Huerta Romero

Tesista

Para obtener el Título de Especialista en Medicina Interna





Dr. José Carlos Rangel Portilla

Asesor de Tesis

**Médico Adscrito al Departamento de Medicina Interna
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza.
Instituto Mexicano del Seguro Social**

**TESIS CON
FALLA DE NINGUN**

Dedico ésta tesis ...

A Gabriel, mi esposo...

Por la alegría de conocerte, descubrirte y amarte...por andar conmigo el camino, por soñar y construir juntos...por tu amor y apoyo...gracias amor.

A Diana América, mi hija...

Por que al mirar tus ojos hija, me llenas de felicidad y me recuerdas mi compromiso de SER

A Mary, mi madre...

Por tu ejemplo de amor y servicio que es la mejor enseñanza que ningún libro puede otorgar.

A mi Padre....

Porque aunque sutil y mesurado siempre me mostraste tu amor.

A mis hermanos...

Por su ejemplo, apoyo y cariño y por el amor que les tengo

A todos mis profesores y tutores...

Por su invaluable enseñanza y ejemplo.

Por todo lo que soy y por todo lo que tengo.....

GRACIAS DIOS.....

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Índice**Página**

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
SUJETOS, MEDICIONES E INTERVENCIONES.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	15
BIBLIOGRAFÍA.....	16
CUADROS.....	21

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Se han descrito muchas manifestaciones cutáneas en el síndrome antifosfolípidos primario (SAFp), la mayoría de las cuales pueden explicarse por oclusión vascular demostrada por estudio histopatológico. En un estudio retrospectivo, 41% de los pacientes presentaron manifestaciones cutáneas como el primer signo de enfermedad; 40% de estos pacientes presentaron otro trastorno trombotico multisistémico durante el curso de su enfermedad, esto enfatiza la importancia de las manifestaciones cutáneas como un marcador de diagnóstico.

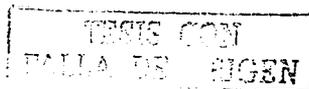
OBJETIVO: Informar la prevalencia con la que se presentan lesiones cutáneas en el SAFp en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

SUJETOS, MEDICIONES E INTERVENCIONES: Se incluyeron hombres y mujeres, de edad ≥ 18 años, con diagnóstico de SAFp. Los pacientes elegibles fueron sometidos a una revisión dermatológica exhausta. Se empleó estadística descriptiva.

RESULTADOS: 15 sujetos, 2 hombres (13.3%) y 13 mujeres (86.7%) con un tiempo de evolución promedio de 5.4 ± 2.5 años (intervalo 1-10 años); la manifestación más frecuente del SAFp fue trombosis venosa profunda en las extremidades inferiores ($n= 8$, 53.3%) y las manifestaciones dermatológicas que con mayor frecuencia se observaron fueron la presencia de livedo reticularis ($n= 6$, 40%) y los datos cutáneos de insuficiencia venosa periférica ($n=6$, 40 %).

CONCLUSIÓN: La livedo reticularis fue la manifestación cutánea más frecuente en pacientes con SAFp.

Palabras clave: síndrome antifosfolípidos primario; manifestaciones cutáneas.



INTRODUCCIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) fue un término acuñado inicialmente para denotar la asociación clínica entre anticuerpos antifosfolípido y un síndrome de hipercoagulabilidad.^{1,2} En general puede decirse que es un trastorno multisistémico adquirido de hipercoagulabilidad en el cual se desarrolla trombosis arterial, venosa o ambas.³

En 1998, el Internacional Consensus Statement on Preliminary Criteria for the Classification of the Antiphospholipid Syndrome establece los criterios para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido.^{1,2} Debe estar presente al menos uno de dos criterios clínicos (trombosis vascular o complicaciones del embarazo) y al menos uno de los dos criterios de laboratorio. La trombosis vascular se define como uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de vasos de pequeño calibre, que ocurre dentro de algún tejido u órgano. Las complicaciones del embarazo se define como una o más muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales en o después de la semana 10 de gestación, uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales de 34 o más semanas de gestación, o tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de la semana 10 de gestación. Los criterios de laboratorio incluyen la presencia anticuerpos anticardiolipina (ACA) o anticoagulante lúpico (ACL) que se definen como la presencia de ACA IgG o IgM en niveles moderados o altos en dos o más ocasiones separados por un mínimo de 6 semanas, anticuerpos contra el anticoagulante lúpico en dos o más ocasiones separados por un mínimo de 6 semanas. Para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido definido no se considera un límite en el intervalo entre el evento clínico y los hallazgos positivos de laboratorio los resultados se reportan como positivo bajo (IgG 5-15

TESIS CON
FALLA DE JUREN

GPL / Ig M <6.0 MPL), positivo moderado (IgG 15-80 GPL / Ig M 6-50 MPL) o positivo alto (Ig G >80 GPL / IgM >50 MPL) ^{1,2}

El síndrome antifosfolípido se ha clasificado en primario y secundario. El síndrome antifosfolípido primario se presenta en la ausencia de alguna enfermedad subyacente o asociada. El síndrome antifosfolípido secundario está asociado con un gran espectro de enfermedades como lo son enfermedades autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico [LES], Artritis Reumatoide [AR], Esclerosis Sistémica [ES], Polimiositis-Dermatomiositis, Síndrome de Sjögren primario, Púrpura Trombocitopénica Idiopática, Anemia Hemolítica Autoinmune, Miastenia gravis), enfermedades vasculíticas (Arteritis Temporal, Enfermedad de Behcet, Arteritis de Takayasu), infecciones (Tuberculosis, Sífilis, Lepra, Enfermedad de Lyme, Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Hepatitis C, Mononucleosis Infecciosa, infecciones por *Pneumocystis carinii*), neoplasias malignas (Enfermedades Linfoproliferativas, Leucemias, Paraproteinemias, tumores sólidos), enfermedades hematológicas (Púrpura Trombocitopénica Trombótica, Mielofibrosis, Anemia perniciosa, Policitemia vera), fármacos (hidralazina, procainamida, clorpromazina, quinidina, fenitoina, interferón), hemodiálisis. ⁵ Muchos casos de síndrome de Sneddon, definido como la tríada clínica de apoplejía, livedo reticularis e hipertensión, puede representar un síndrome antifosfolípido no diagnosticado. ^{1,2}

Por los hallazgos de laboratorio, el síndrome antifosfolípido puede dividirse en dos subgrupos estrechamente relacionados: el síndrome antifosfolípido anticoagulante lúpico y el síndrome antifosfolípido anticardiolipina. El síndrome antifosfolípido anticardiolipina es más frecuente que el síndrome antifosfolípido anticoagulante lúpico en una relación aproximada de 5:1.⁶ El síndrome antifosfolípido ACA está asociado comúnmente a trombosis arterial y venosa, mientras que el síndrome antifosfolípido ACL, aunque algunas veces está asociado con trombosis arterial, es más común que esté asociado con trombosis venosa. Existe una correlación alta entre el ACL y ACA, pero ocasionalmente

TESIS CON
FALLA DE CENSURA

puede ocurrir una sin que la otra esté presente, especialmente en el síndrome antifosfolípido primario.⁵

El primer anticuerpo antifosfolípido detectado fue el ACA dirigido contra el fosfolípido mitocondrial cardiolipina, en 1906. Alrededor de los 1990's se descubrió que algunos ACA requerían la presencia de la proteína fijadora de fosfolípido plasmática β 2-glicoproteína-I para unirse a la cardiolipina. Éste requerimiento es una característica de los ACA de los pacientes con LES pero no de aquellos con sífilis o enfermedades infecciosas. La demostración de que los anticuerpos ACA están dirigidos contra proteínas fijadoras de fosfolípido llevó al descubrimiento de algunos autoanticuerpos se unen directamente a la β 2-glicoproteína-I en ausencia de fosfolípidos. Esto ha dado como resultado un cambio en el enfoque de fosfolípidos a proteínas fijadoras de fosfolípidos.^{1,2}

Se han propuesto varias hipótesis para explicar los mecanismos celulares y moleculares por los cuales los anticuerpos antifosfolípidos promueven la trombosis es decir, las acciones patogénicas de los anticuerpos antifosfolípido: daño a las células endoteliales y su activación, interferencia con la producción y liberación de prostaciclina por las células endoteliales, expresión incrementada de moléculas de adhesión por las células endoteliales e incremento en la adhesión de neutrófilos y leucocitos, incremento en la activación y degranulación de neutrófilos, activación y agregación plaquetaria incrementadas, inhibición de las vías de proteína C y S, inhibición de la actividad de la antitrombina III, inhibición de la actividad anticoagulante de la β 2-glicoproteína-I (β 2-GP-I), incremento en la unión de la β 2-GP-I a las membranas, incremento en la unión de protrombina a las membranas, regulación a la alta de la vía del factor tisular, alteración e inhibición de los mecanismos de fibrinólisis, inhibición del fosfolípido proteína anticoagulante I placentaria.

El primer paso implica la activación de las células endoteliales. La unión de los anticuerpos antifosfolípido induce la activación de las células endoteliales,

manifestado por la regulación a la alta en la expresión de moléculas de adhesión, la secreción de citocinas, y el metabolismo de prostaciclina. La unión de los anticuerpos antifosfolípido a las células endoteliales en reposo parece ser a través del reconocimiento de la $\beta 2$ -GPI unida a éstas últimas. Así pues, el daño endotelial da como resultado la liberación de factor tisular y de otros factores endoteliales que promueven la activación de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación. También, la alteración de la membrana plaquetaria da lugar a la exposición de fosfolípidos aniónicos los cuales promueven varios pasos en la cascada de la coagulación

Una segunda teoría se centra en el daño oxidativo del endotelio vascular. Los lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, son tomadas por los macrófagos lo que lleva a la activación de los mismos y al daño subsecuente de las células endoteliales. Los autoanticuerpos a las LDL oxidadas ocurren en asociación con ACA, y algunos ACA reaccionan de manera cruzada con LDL oxidadas. Además, los ACA se unen a las cardiolipinas oxidadas, pero no reducidas, lo que sugiere que los anticuerpos anticardiolipina reconocen fosfolípidos y/o proteínas fijadoras de fosfolípidos oxidados.

Una tercera teoría propone que los anticuerpos antifosfolípidos interfieren o modulan la función de proteínas fijadoras de fosfolípidos involucradas en la regulación de la coagulación. Aunque poco se conoce acerca de la función biológica de la $\beta 2$ -GPI, se piensa que actúa como un anticoagulante natural. También se ha observado que la $\beta 2$ -GPI incrementa la unión de los anticuerpos antifosfolípido ACA a los fosfolípidos y aparentemente es necesaria para el desarrollo del síndrome. Los mecanismos por los cuales los anticuerpos antifosfolípido interfieren con las funciones reguladoras de la protrombina, proteína C, anexina V, y factor tisular también han sido propuestos.

Así pues puede decirse que la $\beta 2$ -GPI en conjunto con los fosfolípidos sirven como un blanco para los anticuerpos antifosfolípidos. La interacción de los

TESIS CON
FALLA DE CENSURA

anticuerpos antifosfolípidos en los puntos en que éstos compuestos participan y en otros sitios de la cascada de la coagulación da como resultado la perturbación del proceso hemostático. En la mayoría de los casos esto podría dar como resultado un incremento en la coagulación, una excepción es la acción sobre los fosfolípidos por el anticoagulante lúpico en el complejo convertidor del factor X (complejo IXa, IIa, Ca²⁺, PL²⁺) y en el complejo protrombinasa (Va, Xa, Ca²⁺, PL²⁺), el cual se propone como un mecanismo para la actividad del ACL (y el TTPa prolongado). Se conoce que la β 2-GP-I inhibe la vía intrínseca de la coagulación, se une a la proteína C activada la cual a su vez inhibe al complejo convertidor del factor X y al complejo protrombinasa interfiriendo así en la coagulación, interactúa con la heparina, e inhibe la agregación plaquetaria dependiente de adenosin difosfato. La β 2-GPI puede unirse a las plaquetas y servir como un epítipo celular para la unión de los anticuerpos antifosfolípidos, predisponiendo así a la agregación plaquetaria y también, al interferir en los pasos en que normalmente participa la β 2-GPI, los anticuerpos antifosfolípido promueven la coagulación. La fracción IgG que muestra actividad ACA se une a la heparina. Los anticuerpos reaccionan con una secuencia disacárida presente dentro de la región de heparina/heparan sulfato reconocida por la antitrombina III. Los ACA/anticuerpos antiheparina inhiben la formación acelerada por heparina del complejo trombina-antitrombina III. Así entonces, los anticuerpos antifosfolípido con una alta afinidad por la heparina pueden contribuir a la trombosis en el síndrome antifosfolípido.

Continúa siendo no claro cuáles fosfolípidos celulares y proteínas fijadoras de fosfolípidos son blanco de los anticuerpos antifosfolípidos in vivo. La ausencia de fosfolípidos aniónicos en la superficie celular y la aparente falta de reactividad de los anticuerpos antifosfolípidos en las células intactas sugiere que la perturbación de la membrana celular puede ser necesaria para que los anticuerpos antifosfolípidos se unan a las células.

TESTS CON
FALLA EN EL DIAGNÓSTICO

Los subgrupos de anticuerpos antifosfolípidos más comúnmente detectados son el ACL, ACA, y los anticuerpos anti- β 2-GPI. El ACL es identificado por pruebas de coagulación en las cuales prolongan los tiempos de coagulación. Los anticuerpos ACA y anti- β 2-GPI son detectados por inmunoensayo que miden la reactividad inmunológica un fosfolípido o proteína fijadora de fosfolípido respectivamente. Algunos ACL reaccionan con fosfolípidos diferentes a la cardiolipina o proteínas diferentes a la β 2-GPI, mientras que algunos anticuerpos ACA y β 2-GPI no tienen actividad de ACL, de tal manera que a pesar de la concordancia entre el ACL y cualquier anticuerpo ACA o anticuerpo anti- β 2-GPI, éstos anticuerpos no son idénticos. Los anticuerpos ACA dependientes de β 2-GPI reconocen a la β 2-GPI unida a cardiolipina o a otros fosfolípidos aniónicos. En general los anticuerpos ACL son más específicos para el síndrome, mientras que los anticuerpos ACA son más sensibles. La especificidad de los anticuerpos ACA se incrementa con los títulos y es más alta para el isotipo IgG que para el IgM. Aunque la superficie fosfolípida utilizada en la mayoría de las pruebas de coagulación in vitro favorece la inhibición de las vías procoagulantes y por lo tanto la prolongación de la coagulación, el microambiente de las membranas celulares in vivo podría promover una mayor inhibición de las vías anticoagulantes y por tanto la trombosis. Los criterios actuales para la detección del anticuerpo ACL requiere la prolongación de la coagulación en al menos una prueba de coagulación dependiente de fosfolípidos. Para excluir la presencia de anticuerpos ACL, dos o más pruebas que son sensibles para éstos anticuerpos debe ser negativo.^{1,2} Los criterios actuales recomiendan el uso de inmunoensayo ligado a enzima que mide los anticuerpos ACA IgG o IgM dependientes de β 2-GPI. Aunque los anticuerpos anti- α 2-GPI no se incluyen actualmente para el síndrome antifosfolípido, éstos anticuerpos están asociados con trombosis y otras características del síndrome antifosfolípido.^{1,2}

Las manifestaciones clínicas del SAAF se explican por el desarrollo de oclusión vascular o trombosis en el sistema arterial y venoso tanto de vasos pequeños y grandes. La oclusión venosa y arterial más común es la trombosis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

venosa profunda y la trombosis de sistema nervioso central respectivamente. El SAAF está asociado con una incidencia alta de pérdidas fetales. Otras condiciones asociadas son la corea, neuritis óptica, mielitis transversa, hipertensión arterial pulmonar no tromboembólica y alteraciones hematológicas tales como trombocitopenia, anemia hemolítica, neutropenia raramente supresión medular. Los mecanismos por los que se producen éstas alteraciones no están claras.

Se han descrito muchas manifestaciones cutáneas en el SAAF, la mayoría de las cuales pueden explicarse por oclusión vascular demostrada la mayoría de las veces por estudio histopatológico. En un estudio retrospectivo grande llevado a cabo en la Clínica Mayo, 41% de los pacientes con ACL presentaron manifestaciones cutáneas como el primer signo de enfermedad. 40% de estos pacientes con manifestaciones cutáneas presentaron otro fenómeno trombótico multisistémico durante el curso de su enfermedad, esto enfatiza la importancia de las manifestaciones cutáneas como un marcador de diagnóstico.

Dentro de las manifestaciones cutáneas en el SAAF se han descrito las siguientes enumeradas por orden alfabético y no de frecuencia:

- **Acrocianosis.** Naldi et al ⁷ encontró una asociación significativa entre la acrocianosis/livedo reticularis y SAAF en pacientes con sospecha de SAAF primario.
- **Enfermedad de Degos.** Los AAF se han asociado a la enfermedad de Degos (papulosis atrófica maligna) y vasculitis livedoide. ⁸ La livedo reticularis las úlceras en extremidades inferiores y las cicatrices atróficas blanco-porcelana observadas en éste síndrome se han relacionado a isquemia cutánea por endarteritis obliterante no inflamatoria. ⁹
- **Gangrena y necrosis cutánea.** Se ha descrito la presencia necrosis cutánea (3%) ¹⁰ en pacientes con AAF. Se han descrito varios pacientes con AAF y síntomas de isquemia digital que da como resultado gangrena digital, ^{11,12} necrosis cutánea en miembros inferiores, cara y orejas así como necrosis cutánea extensa. ^{13,14,15,16} Se ha observado necrosis cutánea inducida por warfarina y trombosis cerebral junto con ACL y deficiencia funcional adquirida de proteína S. El término púrpura necrotizante se ha

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

aplicado a una forma de necrosis cutánea en éste trastorno.¹⁷ La isquemia distal y la gangrena distal de manos y pies en ocasiones irreversible y que hace necesaria la amputación se ha descrito en pacientes con AAF.^{18,19,20,21,22}

- **Hemorragias en astilla subungueales.** Se han reportado en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y LES,^{23,24} ACL e infarto hepático con el uso de anticonceptivos orales y embarazo.²⁵ Se han asociado a infarto adrenal e hipoadrenalismo en un paciente con SAAF primario.²⁶
- **Livedo Reticularis.** Es una de las manifestaciones cutáneas más frecuente asociada con SAAF que se ha descrito. En un estudio de casos y controles de pacientes con SAAF primario, la presencia de livedo reticularis moderada a severa se asoció de manera significativa con anticuerpos antifosfolípidos siendo ésta frecuencia de hasta el 55%.^{10,27} En el ambiente del LES, livedo reticularis se reportaron en 23-48% de los pacientes y se correlacionaron con los niveles incrementados de ACA.^{28,29,30,31,32} Debido a que la livedo reticularis se desarrolla como consecuencia de estasis sanguínea en los sistemas de drenaje superficial de la piel, es probable que su presencia den el SAAF esté relacionado con oclusiones vasculares observadas en el SAAF.
- **Vasculitis livedoide y Vasculitis necrotizante.** Es una vasculopatía dérmica con hialinización segmentaria y oclusión no inflamatoria de las arteriolas dérmicas con la consiguiente ulceración dérmica y desarrollo de "atrofia blanquecina". En algunos de éstos pacientes se han encontrado ACA, ACL y actividad procoagulante incrementada y fibrinolítica disminuida del plasma.
- **Maculas eritematosas, púrpura, equimosis, lesiones cutáneas dolorosas.** Se ha observado 14% de equimosis y púrpura en pacientes con ACL. Las maculas eritematosas muestran microtrombosis de vasos pequeños de la dermis. También se han descrito nódulos dolorosos o hipersensibles.³³

TESIS CON
FALLA DE JUREN

- **Tromboflebitis.** Se ha observado en 34% de 70 pacientes con ACL. En dicha serie fue la manifestación cutánea más común asociada con AAF.¹⁸ En otra serie se observó una incidencia de 14% en 35 pacientes con ACL.³⁴
- **Úlceras cutáneas.** Varios reportes han asociado las úlceras cutáneas con AAF. Algunas son similares al pioderma gangrenoso^{18,35,36} y otras han sido el signo de presentación del SAAF.^{37,38} En el SAAF secundario las úlceras cutáneas se presentaron en 3% de 500 pacientes con LES y se relacionaron con títulos altos de IgM ACA. Las úlceras que se han descrito generalmente son de bordes delimitados, dolorosas, pretibiales o en tobillo y los hallazgos histopatológicos incluyen generalmente trombosis de vasos de pequeño calibre dérmicos, endarteritis obliterante, proliferación capilar dentro de la dermis papilar. También se han descrito úlceras similares a la angiodermatitis pseudo-sarcoma de Kaposi.

Se ha de mencionar que muchas de estas manifestaciones con las incidencias mencionadas corresponden a la presencia anticuerpos antifosfolípidos sobre todo en SAAF secundario.

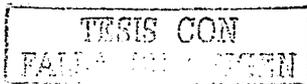
El objetivo del presente reporte es informar la prevalencia con la que se presentan lesiones cutáneas en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUJETOS, MEDICIONES E INTERVENCIONES

Este es un estudio observacional descriptivo realizado en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, en los departamentos de Medicina Interna, Reumatología y Dermatología del 1°. De octubre de 2002 al 31 de marzo de 2003 en donde se incluyeron sujetos hombres y mujeres, de edad igual o mayor a 18 años, con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario atendidos en la consulta externa u hospitalización del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. El diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario basado en la presencia de al menos uno de dos criterios clínicos (trombosis vascular o complicaciones del embarazo) y al menos uno de los dos criterios de laboratorio. La trombosis vascular se define como uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de vasos de pequeño calibre, que ocurre dentro de algún tejido u órgano. Las complicaciones del embarazo se definen como una o más muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales en o después de la semana 10 de gestación, uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales de 34 o más semanas de gestación, o tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de la semana 10 de gestación. Los criterios de laboratorio incluyen la presencia anticuerpos anticardiolipina (ACA) o anticoagulante lúpico (ACL) que se definen como la presencia de ACA IgG o IgM en niveles moderados o altos en dos o más ocasiones separados por un mínimo de 6 semanas, anticuerpos contra el anticoagulante lúpico en dos o más ocasiones separados por un mínimo de 6 semanas. Dichos criterios en ausencia de cualquier enfermedad subyacente o asociada al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

No se incluyeron a los sujetos que no cumplieran con los criterios diagnósticos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o bien que presentan alguna de las siguientes enfermedades eritematosas sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, polimiositis-dermatomiositis, síndrome de Sjögren primario, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica



autoinmune, diabetes mellitus, miastenia gravis, arteritis de la temporal, enfermedad de Behçet, arteritis de Takayasu, infecciones bacterianas (ej. tuberculosis, sífilis, lepra, enfermedad de Lyme), infecciones virales (ej. infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida, hepatitis o mononucleosis), infección por protozoarios (P. Carinii), neoplasias (enfermedades linfoproliferativas, leucemias, paraproteinemias, tumores sólidos), enfermedades hematológicas (púrpura trombocitopénica trombótica, mielofibrosis, anemia perniciosa, policitemia vera), diálisis peritoneal, uso de hidralazina, procainamida, clorpromazina, quinidina, fenitoína, interferón previamente al diagnóstico de la enfermedad; o bien, sujetos que no contaran con expediente clínico.

Los pacientes elegibles fueron sometidos a una revisión dermatológica exhausta. La información se almacenó en una base de datos empleando el programa de computación SPSS versión 11.0 para Windows. Se empleó estadística descriptiva.

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 15 sujetos, 2 hombres (13.3%) y 13 mujeres (86.7%), con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario y un tiempo de evolución promedio de 5.4 ± 2.5 años (intervalo 1-10 años), todos recibían tratamiento con cumarínicos. La manifestación más frecuente del SAF primario fue trombosis venosa profunda en las extremidades inferiores (n= 8, 53.3%) seguida de la enfermedad vascular cerebral (n= 5, 33.3%) (cuadro no. 1).

Las manifestaciones dermatológicas que con mayor frecuencia se observaron fueron la presencia de livedo reticularis (n= 6, 40%) y los datos cutáneos de insuficiencia venosa periférica (n=6, 40 %) (cuadro no. 2).

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

DISCUSIÓN.

Se han descrito muchas manifestaciones cutáneas en el SAF , la mayoría de las cuales pueden explicarse por oclusión vascular. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en la Clínica Mayo, 41% de los pacientes con ACL presentaron manifestaciones cutáneas como el primer signo de enfermedad; 40% de los cuales presentaron otro fenómeno trombótico multisistémico durante el curso de su enfermedad. Esto enfatiza la importancia de las manifestaciones cutáneas como un marcador de diagnóstico previo a la aparición de fenómenos trombóticos. Es importante mencionar que la mayoría de los estudios sobre lesiones cutáneas en el SAF se ha llevado reclutando tanto a pacientes con SAF primario como secundario a lupus eritematoso sistémico.

Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de informar la prevalencia con la que se presentan lesiones cutáneas en el SAFp en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Las manifestaciones dermatológicas que con mayor frecuencia se observaron fueron la presencia de livedo reticularis (40%) y los datos cutáneos de insuficiencia venosa periférica (40 %) similar a lo reportado en otros estudios.

Una deficiencia del estudio es que no se incluyeron pacientes de diagnóstico reciente lo cuál permitiría establecer con mayor precisión que manifestaciones cutáneas pueden preceder a un evento trombótico en los pacientes con síndrome antifosfolípidos primario.

TESIS CON
FALLA DE LICEN

REFERENCIAS

- 1.- Gillian G, Su D, Pittelkow M. Antiphospholipid syndrome and the skin. J Am Acad Dermatol 1997;36:970-82.
- 2.- Nahass G, Louis M, Missouri. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. J Am Acad Dermatol 1997; 36:149-68.
- 3.- Hughes G. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. BMJ 1983;287:1088-9.
- 4.- Lockshin M. Antiphospholipid antibody syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1994;20:45-59.
- 5.- Bick R, Baker W. The antiphospholipid and thrombosis syndromes. Med Clin North Am 1994;78:667-84.
- 6.- Bick R, Baker W. Anticardiolipin antibodies and thrombosis. Hematol Oncol Clin North Am 1992;6:1287-99.
- 7.- Naldi L, Locati F, Marchesi L, et al. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies in patients with suspected primary antiphospholipid syndrome: a case-control study. Ann Rheum Dis 1993;52:219-22.
- 8.- Grattan C, Burton J, Boon A, Sneddon's syndrome (livedo reticularis and cerebral thrombosis) with livedo vasculitis and anticardiolipin antibodies. Br J Dermatol 1989;120:441-7.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 9-. Isenberg D, Shoenfield Y, Schwartz R. Multiple serologic reactions and their relationship to clinical activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1984;27:132-8.
- 10-. Naldi L, Locati F, Mardhesi L, et al. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies in patients with suspected primary antiphospholipid syndrome : a case control study. *Ann Rheum Dis* 1993;52:219-22.
- 11-. Dubois E, Arterberry J. Gangrene as a manifestation of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1962;181:366-74.
- 12-. Bird A, Lendrum R, Asherson R, et al. Disseminated intravascular coagulation, antiphospholipid antibodies, and ischaemic necrosis of extremities. *Ann Rheum Dis* 1987;46:251-5.
- 13-. Dodd H, Sarkany I, O'Shaughnessy D. Widespread cutaneous necrosis associated with the lupus anticoagulant. *Clin Exp Dermatol* 1985;10:581-6.
- 14-. Frances C, Tribout B, Boissic S, et al. Cutaneous necrosis associated with lupus anticoagulant. *Dermatologica* 1989;178:194-201.
- 15-. O'Neill A, Gatenby P, McGaw B, et al. Widespread cutaneous necrosis associated with cardiolipin antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:356-9.
- 16-. Shi W, Krilis S, Chong B, et al. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med* 1990;20:231-6.
- 17-. Naldi L, Marchesi L, Finazzi G, et al. Antiphospholipid antibodies and necrotizing purpura. *Dermatologica* 1990;180:272-5.

TESIS CON
FALLA DE FIGEN

18-. Alegre V, Gastineau D, Winkelmann R. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. Br J Dermatol 1989;120:419-29.

19-. Jindal B, Martín M, Gayner A. Gangrene developing after minor surgery in a patient with undiagnosed systemic lupus erythematosus and lupus anticoagulant. Ann Rheum 1983;42:347-9.

20-. Asherson R, Derksen R, Harris E, et al. Large vessel occlusion and gangrene in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease: a report of six case. J Rheumatol 1986;13:740-7.

21-. Bird A, Lendrum R, Asherson R, et al. Disseminated intravascular coagulation, antiphospholipid antibodies, and ischaemic necrosis of extremities. Ann Rheum Dis 1987;46:251-5.

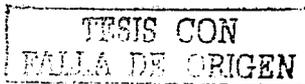
22-. Grob J, Bonerandi J. Thrombotic skin disease as a marker of the anticardiolipin syndrome : livedo vasculitis and distal gangrene associated with abnormal serum antiphospholipid activity. J Am Acad Dermatol 1989;20:1063-9.

23-. Fraga A, Mintz G. Splinter haemorrhages in SLE. Arthritis Rheum 1966;9:648-9.

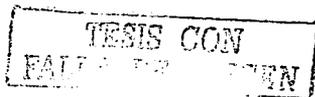
24-. Digre K, Durcan F, Branch D, et al. Amaurosis fugax associated with antiphospholipid antibodies. Ann Neurol 1989;25:228-32.

25-. Asherson R. Subungual splinter haemorrhages: A new sign of the antiphospholipid coagulopathy?. Ann Rheum Dis 1990;49:268-71.

26-. Ames D, Asherson R, Ayres B, et al. Bilateral adrenal infarction, hypoadrenalism and splinter haemorrhages in the "primary" antiphospholipid syndrome: a case report. Br J Rheumatol 1992;31:117-20.



- 27-. Alarcon D, Sanchez J. Primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1989 ;16 :482-8.
- 28-. Asherson R, Mayou S, Merry P, et al. The spectrum of livedo reticularis and anticardiolipin antibodies. Br J Dermatol 1989;120:215-21.
- 29-. Weinstein C, Miller M, Axtens R, et al. Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Arch Dermatol 1987;123:596-600.
- 30-. McHugh N, Maymo J, Skinner R, et al. Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis, and major cerebrovascular and renal disease in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1988;47:110-5.
- 31-. Weinstein C, Miller M, Axtens R, Et al. Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Arch Dermatol 1987;123:596-600.
- 32-. Alarcon D, Deleze M, Oria C, et al. Antiphospholipin antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: a prospective analysis of 500 consecutive case. Medicine 1989;68:353-65.
- 33-. Farrant J, Judge M, Thompson R. Thrombotic cutaneous nodules and hepatic vein thrombosis in the anticardiolipin syndrome. Clin Exp Dermatol 1989;14:306-10.
- 34.- Mueh J, Herbst K, Rapaport S. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. Ann Intern Med 1980;92:156-9.



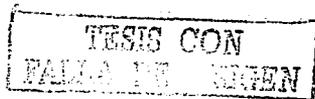
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

35-. Alarcon D, Osmundson P. Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1965;62:907-19.

36-. Harris E, Antiphospholipid antibodies. Br J Haematol 1990;74:1-9.

37-. Grob J, Bonerandi J. Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulant. J Am Acad Dermatol 1986;15:211-9.

38-. Tishler M, Papo J, Yaron M. Skin ulcer as the presenting symptom of primary antiphospholipid syndrome: resolution with anticoagulant therapy. Clin Rheumatol 1995;14:112-4.



Cuadros

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas del Síndrome Antifosfolípidos Primario

Manifestaciones clínicas del Síndrome Antifosfolípidos Primario	n	%
Trombosis venosa profunda de miembros inferiores	8	53.3
Enfermedad vascular cerebral	5	33.3
Tromboembolia pulmonar	2	13.3
Trombosis mesentérica	2	13.3
Complicaciones del embarazo	2	13.3
Trombosis arterial	1	6.70
Síndrome de Sneddon	1	6.70

Cuadro 2. Manifestaciones dermatológicas en el Síndrome Antifosfolípidos Primario

Manifestación dermatológica	n	%
Livedo reticularis	6	40
Insuficiencia venosa periférica	6	40
Dermatitis por estasis venosa	2	13.3
Equimosis	2	13.3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN