



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**"CAMBIO VALVULAR EXITOSO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLÍPIDOS Y VALVULOPATÍA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"."**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. ANGELICA VANESSA ANGULO RAMÍREZ

A S E S O R:

DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA



MÉXICO, D. F.

2008



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.

**Cambio Valvular Exitoso en Pacientes con Síndrome de Anticuerpos
Antifosfolípidos y Valvulopatía en el Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez".**

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Asesor de Tesis
Médico Reumatólogo
Investigador en Ciencias Médicas
Departamento de Inmunología
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Manuel Martínez-Lavín

Profesor titular del curso
Jefe del departamento de Reumatología
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Fernando Guadalajara Boo

Jefe de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

II. Agradecimientos

A Dios que me ha dado lo necesario para lograr mis metas.

A mi familia que siempre me dan todo su amor, apoyo y están conmigo siempre.

A Octavio, que juntos hemos cumplido metas, me da todo su amor y tiene el mío.

A mis abuelos, que están siempre en mi corazón.

A mis compañeros y maestros de los cuales aprendí mucho, me dieron su amistad y
cuento con ellos.

***Un agradecimiento especial al Dr. Alberto Aranda Frausto Médico Adjunto al
Departamento de Patología.***

Indice	Página
I. Firmas	1
II. Agradecimientos	2
III. Indice	3
IV. Resumen	4
V. Introducción	5
VI. Objetivo	10
VII. Métodos	11
VIII. Resultados	12
IX. Discusión	23
X. Conclusión	27
XI. Anexos	28
XII. Bibliografía	32
XIII. Tablas	34

IV. Resumen

Introducción: El Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos fue descrito en 1983, y desde entonces se han añadido a las características iniciales numerosas manifestaciones clínicas. Las cardiovasculares se han encontrado en más del 40% de pacientes. En estos pacientes se requiere de un cuidado y uso apropiado de la terapia anticoagulante y un adecuado tratamiento antes de llevar a cabo algún procedimiento quirúrgico ya que se incrementa sobre manera la mortalidad.

Objetivo: Se revisaron casos clínicos de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con indicación de cambio valvular, su tratamiento prequirúrgico, complicaciones y desenlace final.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, descriptivo y colección retrolectiva con pacientes desde 1970 hasta el 2007 con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, valvulopatía con indicación de cambio valvular.

Resultados: Se encontraron 4 casos en los que se realizó plasmaféresis, en dos casos se agregó inmunoglobulina al tratamiento. Tres tuvieron un cambio valvular exitoso, un caso solo se llevó a cabo valvuloplastía por tener una alta morbi-mortalidad.

Conclusión: El uso plasmaféresis, inmunoglobulina y anticoagulación incrementa la supervivencia en pacientes con SAF y cirugía cardiaca.

V. Introducción.

El Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) se define por la presencia de trombosis recurrentes (venosas o arteriales), morbilidad obstétrica, citopenias y otras manifestaciones, en asociación con la presencia en suero de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos (anticardiolipina, antifosfatidilserina, antifosfatidilcolina, antifosfatidiletalona, etc.), contra proteínas que intervienen en la coagulación (β 2-glicoproteína 1, protrombina y anexina) o contra complejos de proteína-fosfolípido. Este síndrome puede ser primario o asociado a otras enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico. Recientemente, los criterios de clasificación fueron revisados en Sydney, Australia (Anexo 1). En esta nueva clasificación, se puso especial énfasis en la asociación de la edad con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y trombosis, así como en la estratificación de los pacientes, teniendo en cuenta la presencia o ausencia de estos factores [1,2].

Dentro de las manifestaciones cardíacas del SAF se encuentran vegetaciones no bacterianas y engrosamiento valvular, esta última es la lesión más común (63%) por ecocardiografía. El paciente con SAF tiene de dos a tres veces más riesgo de padecer alteraciones en la morfología valvular que la población general. Las alteraciones hemodinámicas que encontramos son insuficiencia, estenosis o doble lesión valvular; estas dos últimas son poco frecuentes [2]. La afección valvular del lado derecho es poco común y la hipertensión arterial pulmonar es secundaria. Se han reportado casos en paciente pediátricos y se ha documentado recurrencia en prótesis biológicas y rara vez en mecánicas (Anexo 2).

Se ha documentado un incremento en la prevalencia de las alteraciones valvulares por el uso de ecocardiografía 2D y Doppler (35 a 50%) en pacientes con SAF, ya que estos en la

mayoría de las veces son asintomáticos. La válvula mitral es la que se afecta en un 63% y se ha correlacionado con los títulos elevados de anticardiolipinas; en frecuencia, le siguen la válvula aórtica en un 32% y la válvula tricúspide en un 8%.

Las anormalidades valvulares en pacientes con SAF pueden semejar lesiones por fiebre reumática, pero la diferencia por ecocardiografía de la primera es el engrosamiento difuso de la valva, cuando es localizado va de la base hasta la parte media de la valva; es raro encontrar calcificaciones así como la fusión de las valvas [3,4].

La patogénesis del daño valvular se desconoce, aunque se han propuesto teorías. Es posible que los componentes del complemento y las inmunoglobulinas incluyendo anticardiolipinas se depositen en las valvas de pacientes con SAF, ya sea primario o secundario. Se ha sugerido que los anticuerpos antifosfolípidos interactúan con antígenos de la superficie valvular, causando trombosis e inflamación subendocárdica. Los cambios trombóticos e inflamatorios llevan a fibrosis y calcificación como se ve en la valvulitis. Hay características que unen las lesiones cardíacas de la fiebre reumática y el daño valvular en el SAF, así como en el sistema nervioso central [5,]. Se han encontrado anticuerpos antifosfolípidos circulantes en pacientes con fiebre reumática, mientras que se ha asociado al SAF con infecciones estreptocócicas. Recientemente se asoció una reacción cruzada de anticuerpos a la proteína M estreptocócica y anticuerpos de pacientes con SAF con diana en la β 2-glucoproteína I. La pregunta continúa en el aire si es una coincidencia o es parte de la patogénesis del daño valvular. Otra alternativa es una trombosis intracapilar con inflamación local que lleva a fibrosis y cicatrización.

Algunos pacientes desarrollan disfunción hemodinámica grave que requiere cambio valvular por una prótesis mecánica, debido a que las válvulas biológicas se encuentran relativamente contraindicadas en estos pacientes [6]. El manejo perioperatorio de los

pacientes que requieren un procedimiento quirúrgico es un reto, no hay un consenso y requiere colaboración con otros departamentos como el de hematología. Los riesgos de una cirugía son trombosis y/o hemorragia secundaria a una excesiva anticoagulación o deficiencias de factores de la coagulación (por ejemplo, factor II). La aplicación de medidas antitrombóticas para pacientes con alto riesgo se deben seguir en pacientes con SAF pero el periodo sin anticoagulación deben ser mínimo. En el postoperatorio los pacientes requieren monitoreo para sangrado secundario a la anticoagulación y trombosis secundaria a SAF [7]. La mortalidad en estos pacientes se reporta del 84% a 90%. Se sabe que estos pacientes tienen complicaciones como oclusión del injerto, hemotórax, embolia pulmonar, isquemia de miembros y cirugía cardiaca no exitosa (Anexo 3).

Los pacientes con historia de trombosis son propensos a repetir dichos episodios. La inmunosupresión no previene la trombosis recurrente o la pérdida fetal. No hay suficientes reportes en el manejo perioperatorio de estos pacientes, pero se ha empleado inmunoglobulina intravenosa (IVIG), plasmaféresis y oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) como arma terapéutica para el SAF catastrófico (CAPS) y en el embarazo, disminuyendo la mortalidad y morbilidad. La plasmaféresis ha mostrado efectos benéficos en estos pacientes. El mecanismo de acción exacto de la plasmaféresis no es claro, pero remueve anticardiolipinas IgG, anti β 2-glicoproteína I, citocinas (IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral) y complemento. El plasma fresco congelado se prefiere en estos pacientes, ya que al cambiar el plasma del paciente con plasma fresco se favorece la aparición de factores anticoagulantes naturales, principalmente antitrombina III y proteína C. Es el tratamiento de elección para púrpura trombocitopenica trombótica y CAPS, hay reporte de casos como tratamiento previo a una cirugía cardiovascular.

Los pacientes con SAF tienen una alta mortalidad durante y posterior a la cirugía, e incrementa aún más en un evento quirúrgico cardiovascular. En un reporte retrospectivo, 16 de 19 pacientes con anticardiolipina IgG padecieron complicaciones posoperatorias graves y 12 murieron por dichas complicaciones [8].

Los pacientes con SAF están predispuestos a eventos tromboticos vasculares, e incrementa aún más el riesgo de trombosis cuando se someten cirugía. Los pacientes con eventos tromboticos están tratados de manera indefinida con anticoagulación, lo cual es un reto durante el periodo quirúrgico. La trombosis perioperatoria y operatoria puede ocurrir sin acenocumarina, warfarina o heparina, pues se incrementa el estado de hipercoagulabilidad y exacerba el riesgo de CAPS. Además de la trombosis, las complicaciones por sangrado ponen en riesgo la vida y pueden ocurrir durante el periodo perioperatorio por trombocitopenia y anticoagulación excesiva. El monitoreo de la anticoagulación en los pacientes con SAF que requieren cirugía cardiaca es problemático; así como el monitoreo intraoperatorio de heparina durante el *bypass* cardiopulmonar es un reto en pacientes con niveles elevados de anticoagulante lúpico, ya que los tiempos de coagulación y el tiempo de tromboplastina parcial activado pueden estar incrementados desde la basal, debido a la interferencia *in vitro* con las pruebas de hemostasia, por lo que se sugiere realizar curva de tiempos de coagulación, concentraciones de heparina, factor X y protamina [9].

En el caso de la IVIG se cree que bloquea los autoanticuerpos, incrementa la depuración de IgG, modula el complemento y suprime la expresión de diversas citocinas. Tiene una acción anti-idiotipo contra los anticuerpos antifosfolípidos y neutraliza por corto tiempo su papel patogénico.. A largo plazo disminuye los títulos de anticardiolipinas por inactivación de idiotipo en las células B que producen los anticuerpos antifosfolípidos. Las infecciones tienen un papel desencadenante en algunos pacientes con CAPS. La IVIG se ha usado en

modelos experimentales animales, en pacientes con SAF y en embarazo cuando no responden a un tratamiento combinado de aspirina y heparina. Se han reportado casos de trombosis con IVIG cuando se usa a dosis mayores a 400 mg/kg, con una infusión rápida o cuando existen factores de riesgo importantes para trombosis [10].

No se encuentra en la literatura un consenso sobre el manejo de los pacientes con SAF a los cuales se les realizará un procedimiento quirúrgico, además de recibir profilaxis para trombosis como cualquier paciente con riesgo de trombosis, se deben tomar realizar otras medidas terapéuticas para disminuir la alta morbi-mortalidad de estos pacientes. Se revisarán otras complicaciones no trombóticas o hemorrágicas presentes en estos pacientes.

VI. Objetivo.

Revisar los casos clínicos de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con indicación de cambio valvular, su tratamiento prequirúrgico, complicaciones y desenlace final.

VII. Pacientes y Método

Se realizó un estudio observacional y descriptivo, con colección retrolectiva de los datos. Se incluyó a pacientes del Instituto Nacional de Cardiología de 1970 a 2007 con diagnóstico de SAF primario o secundario y valvulopatía, que requirieron tratamiento por disfunción hemodinámica. Para inclusión, los pacientes debían cumplir criterios clínicos y de laboratorio para SAF, estudios de ecocardiografía con lesión valvular probablemente secundaria a SAF, determinación de anticoagulante lúpico, biometría hemática completa, tiempos de coagulación, depuración de creatinina de 24 horas, perfil de lípidos, tratamiento previo y posterior al evento quirúrgico, complicaciones posquirúrgicas. Se buscaron factores de riesgo para trombosis.

Se realizó revisión histológica de las válvulas.

VIII. Resultados

Se encontraron 4 pacientes con diagnóstico de SAF y disfunción hemodinámica, 3 tuvieron cambio valvular; dos de estos tenían afectada la válvula mitral, en uno la válvula tricúspide y en un caso la válvula aórtica. En uno de los casos se realizó doble cambio valvular, por una prótesis biológica porcina que presentó disfunción y se realizó cambio por una prótesis mecánica. Un paciente por la gravedad de su estado y alta de morbilidad requirió de valvuloplastía.

Caso 1 (PZMC)

Se trata de paciente femenino de 23 años portadora de Diabetes Mellitus 1. Ingresó al INCICH el 04 de enero de 2006 a los 21 años por palpitaciones, síncope y deterioro de su clase funcional. Por ecocardiografía se identificó una masa pediculada de 24X13 mm en valva posterior de la tricúspide, crecimiento del ventrículo derecho con 45 mm de diámetro, insuficiencia mitral importante, desplazamiento interauricular hacia la izquierda y flujo suprahepático bidireccional, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de 70% (Fig. 1 y 2).



Fig.1



Fig.2

El diagnóstico de SAF se sustentó con un criterio clínico (tres abortos antes de la semana 10, con fetos aparentemente normales), en suero se encontraron anticuerpos anticardiolipina IgG y anticoagulante lúpico positivos en dos determinaciones con 32 semanas de intervalo entre cada determinación; el tiempo de tromboplastina parcial activado fue de 65.2" sin anticoagulación. La paciente refirió fotosensibilidad y artralgias, se encontró fluctuación en la trombocitopenia desde 54 000 hasta 132 000 plaquetas, recibió prednisona 7.5 mg, se solicitó estudios complementarios para descartar lupus eritematoso sistémico. Se reportó complementopenia con C4 y CH50% bajos, anticuerpos antinucleares positivos, con anti-Sm, DNA, SS-A y SS-B negativos. En agosto de 2007 presentó nuevamente deterioro de su clase funcional y se realizó cambio valvular, se suspendió prednisona con dosis de descenso durante un mes. Previo a la cirugía se realizaron 3 sesiones de plasmaféresis con plasma fresco; en la primera sesión presentó urticaria y parestesias, por lo que recibió cloruro de calcio y 500 mg de hidrocortisona remitiendo la sintomatología, las siguientes dos sesiones se llevaron a cabo sin complicaciones. Se realizó detección de anticoagulante lúpico y fue negativo. Se hizo el cambio valvular de tricúspide por prótesis Carpentier 33. Durante la cirugía estuvo por 2 horas con circulación extracorpórea, se reportó un sangrado de 400 ml, se transfundieron 3 plasmas frescos congelados, un concentrado de eritrocitos, 2 aféresis de plaquetas, tres crioprecipitados y apoyo con dobutamina. Los hallazgos quirúrgicos fueron dilatación de las cuatro cavidades y vegetación de 0.5 cm en valva posterior de la tricúspide. En el posquirúrgico se inició enoxaparina 1 mg/Kg durante 6 días y se agregó acenocumarina como tratamiento anticoagulante por tiempo indefinido (INR de 2.3); la paciente se complicó con una infección de tejidos blandos en la herida quirúrgica y recibió terapia antimicrobiana. Súbitamente desarrolló taponamiento cardíaco 7 días posteriores a la cirugía, se determinó INR de 3.4 y se realizó ventana pericárdica, obteniendo 700 ml de

material hemático. La paciente evolucionó a la mejoría y se ajustó la dosis de acenocumarina. Se realizó nueva determinaciones de anticoagulante lúpico, anticardiolipinas (IgG) y β 2-glicoproteína, siendo ambos positivos. Nueva determinación de complemento (C3, C4, CH50%) normales y ANA negativo. La paciente no ha presentado trombosis, con plaquetas en límite bajo (155 000); el ecocardiograma se reporta con prótesis biológica en posición tricuspídea normofuncionante, con fracción de expulsión de 60% y presión de la arteria pulmonar de 35 mmHg.

El resultado de patología fue endocarditis trombótica (no infecciosa) con organización, compatible con el diagnóstico clínico de síndrome antifosfolípidos.

Descripción macroscópica: engrosamiento a expensas de tejido fibroconectivo mixoide.

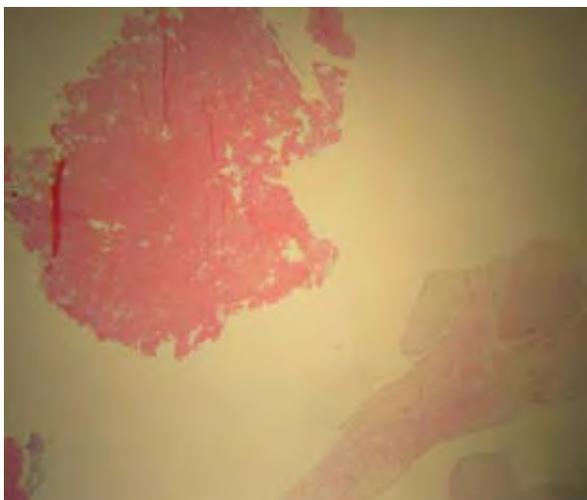


Fig. 3

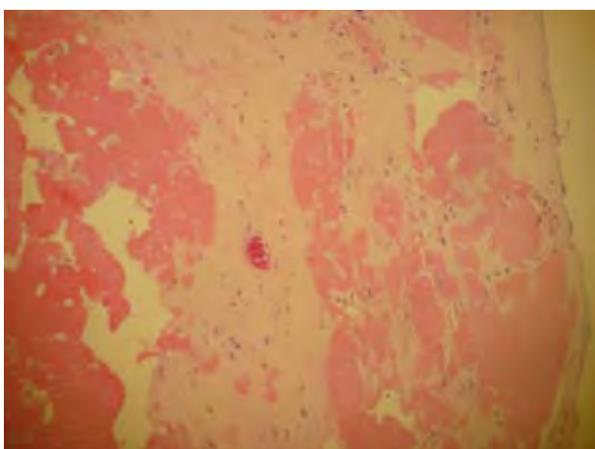


Fig.4



Fig.5

Fig. 3,4 y 5. En la superficie del velo se observa vegetación, microscópicamente con fibrina y células inflamatorias, organización periférica con fibroblastos y vasos sanguíneos de nueva formación, calcificación de vegetación.

La inmunofluorescencia directa: negativo para IgG, IgM, IgA, C1q, C3, kappa, lambda, fibrinógeno positivo en las vegetaciones (no se cuenta con fotografía).

Actualmente la paciente se encuentra con anticoagulación (INR 2.5), sin eventos trombóticos.

Caso 2 (CNR)

Paciente masculino de 44 años que ingresó al INCICH el 7 de mayo de 2007 con antecedente de fiebre reumática y cardiopatía reumática inactiva, con deterioro en su clase funcional, edema de miembros inferiores y desarrollo de fibrilación auricular.



Fig.6

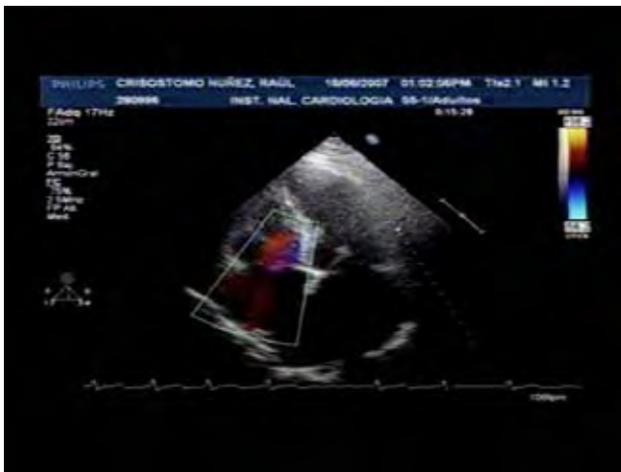


Fig.7

La ecocardiografía mostró degeneración mixomatosa de la válvula mitral con insuficiencia grave, insuficiencia tricuspídea grave, hipertensión arterial pulmonar moderada, aurícula izquierda dilatada y fracción de expulsión normal (Fig. 6 y 7).

Se integró el diagnóstico de SAF primario por un criterio clínico: evento vascular cerebral (en cerebelo) y un criterio de laboratorio: β 2-glicoproteína I positiva en dos determinaciones con intervalo de 12 semanas, anticoagulante lúpico y anticardiolipinas negativas, trombocitopenia leve persistente así como petequias en miembros inferiores. Se

solicitaron anticuerpos antinucleares, anti-Sm, DNA, SS-A, SS-B y RNP; todos fueron negativos y se descartó el diagnóstico de lupus. El paciente persistió con deterioro de la clase funcional y se realizó cambio valvular mitral con prótesis mecánica Carbomedics No. 29 con plastía de auricular izquierda. El tratamiento previo a la cirugía fue anticoagulación con heparina no fraccionada a dosis respuesta, dos sesiones de plasmaféresis con plasma fresco, en ambas sesiones presentó hipotensión. En la cirugía se reportó sangrado de 1420 ml. Dos horas posteriores a la cirugía presentó un gasto de 450 ml hemático en una hora por lo que se intervino y se encontró sangrado en capa. Posteriormente, el paciente requirió transfusión de 5 paquetes globulares, 2 plasmas frescos y dos aféresis plaquetarias. Persistió con hemoglobina de 8 – 10 gr/dl por lo que se transfundieron 3 paquetes globulares más. Por persistencia de la anemia normocítica – normocrómica se sospecho en hemólisis, se realizó Coombs directo y fue negativo; las haptoglobinas y hemopexinas estaban dentro de rango normal. Se inició anticoagulación con heparina 12 horas posteriores a la cirugía y se suspendió 48 horas posteriores pues presentó vómito en pozos de café y se inició heparina de bajo peso molecular al mismo tiempo con acenocumarina hasta llegar a un INR de 3. Evolucionó a la mejoría, no ha presentado edema, sin petequias en miembros inferiores, persiste trombocitopenia leve.

Macroscópicamente de la válvula mitral tenía 8 cm en su diámetro menor, paredes blanco brillante, anfractuosidades y placas de color amarillo oscuro no calcificadas, engrosamiento nodular color blanco de predominio en borde libre, vista inferior con cuerdas tendinosas engrosadas y fusionadas, miden 0.8 cm de grosor y 3 cm de longitud la más larga.



Fig. 8



Fig.9



Fig. 10

Fig 8, 9 y 10. Microscópicamente hay pérdida de la arquitectura trilaminar del velo, fibrosis de la capa media, tejido fibromixóide que forma nódulos junto con algunos vasos de

neoformación con paredes gruesas. Hay focos de infiltrado inflamatorio de tipo crónico compatible con daño reumático.

Diagnóstico patológico: valvulopatía crónica mitral cicatricial con degeneración mixoide que reúne criterios para secuelas de daño reumático.

No asociación con SAF (endocarditis trombótica no bacteriana).

Caso 3 (EPIA)

Femenino que ingresó al INCICH en 1990 con 34 años de edad referida del Instituto Nacional de Perinatología con el diagnóstico de SAF primario, con los siguientes criterios clínicos: 1) tres pérdidas fetales, producto obtenido antes de las 34 semanas de gestación por pre-eclampsia y desprendimiento de placenta; 2) tromboembolia pulmonar, amaurosis *fugax* (trombo a nivel de ramas arteriales del área macular); 3) *livedo reticularis* y trombocitopenia. Los criterios de laboratorio: anticardiolipinas positivas en dos determinaciones en 1987, se desconoce el intervalo entre cada determinación. En 1997 se detectaron anticardiolipinas (IgG), anticoagulante lúpico y anti β 2-glicoproteína I positivos. Presentó hemorragia alveolar probablemente secundaria a capilaritis y requirió apoyo ventilatorio, se realizó ecocardiografía transesofágica (Fig. 8 y 9) que reportó vegetaciones, probablemente endocarditis de *Libmann Sacks* y un área valvular mitral de 1.2 cm².



Fig.11



Fig.12

El cateterismo cardiaco reportó hipertensión venocapilar pulmonar, hipertensión arterial pulmonar ligera, presión de la arteria pulmonar media de 28 mmHg, área valvular mitral de 1.4 cm² y crecimiento auricular izquierda y de cavidades derechas, por lo que se inició prednisona 1mg/kg, 750 mg de ciclofosfamida cada mes por 6 meses, 3 bolos de metilprednisolona y 3 sesiones de plasmaféresis y se realizó valvuloplastía mitral. En 1999 se detectó estenosis de la válvula mitral con un área valvular de 1.2 cm² con insuficiencia tricúspide moderada. En el 2004 tuvo hemorragia pulmonar y neumonía requirió nuevamente apoyo ventilatorio, tratamiento antibiótico, se administró inmunoglobulina a razón de 400 mg/kg dosis, tres bolos de metilprednisolona, 750 mg de ciclofosfamida y transfusión de paquetes globulares, se agregó neutropenia por lo que recibió factor de crecimiento de colonias de granulocitos. El apoyo con ventilación mecánica se prolongó por broncoespasmo refractario y fue valorada en el INER con fibrobroncoscopia se observó estenosis subglótica, por lo que requirió traqueostomía la cual cerró de manera gradual. La paciente continúa tratamiento con prednisona y secundario a su uso prolongado desarrolló síndrome de Cushing.

Caso 4 (DPR)

Paciente masculino que ingresó al INCICH en 2003 a los 57 años de edad con antecedentes de crisis convulsivas tónico clónicas a los 40 años tratamiento con difenilhidantoína, insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina de 37 ml/minuto) e hipertensión arterial esencial. Aquejó lipotimias ocasionales, se realizó ecocardiografía (no se cuenta con imagen) y se identificó doble lesión aórtica con predominio de estenosis 1.2 cm², FEVI 70%. Se estableció el diagnóstico de SAF primario con base en amaurosis *fugax* (obstrucción de venas retinianas), *livedo reticularis* y dos determinaciones de anticoagulante lúpico y anticardiolipinas IgG e IgA. El paciente ha presentado cefalea migrañosa y trombocitopenia persistente (120 000).

El paciente presentó disfunción hemodinámica cardíaca por lo que se inició preparación prequirúrgica para cambio valvular aórtico. Se inició heparina no fraccionada, recibió 5 plasmaféresis, determinación de actividad del factor Xa, detección de antiprotrombina y anti VIII los cuales fueron normales. Se aplicó inmunoglobulina 180 ml en 45 minutos. Se realizó nueva determinación de anticoagulante lúpico el cual se reportó negativo. Se realizó cambio valvular aórtico por una prótesis Edwards; se identificó calcificación de anillo pulmonar, aparentemente sin complicaciones posquirúrgicas. Se indicó anticoagulación con heparina no fraccionada y se inició acenocumarina, por la insuficiencia renal fue difícil lograr adecuados índices de anticoagulación. Actualmente se encuentra con INR de 3, presión arterial controlada y sin crisis convulsivas tónico clónicas.

La descripción macroscópica con pérdida de la arquitectura laminar valvular debido a extensa calcificación nodular que no úlcera en la superficie.



Fig. 13

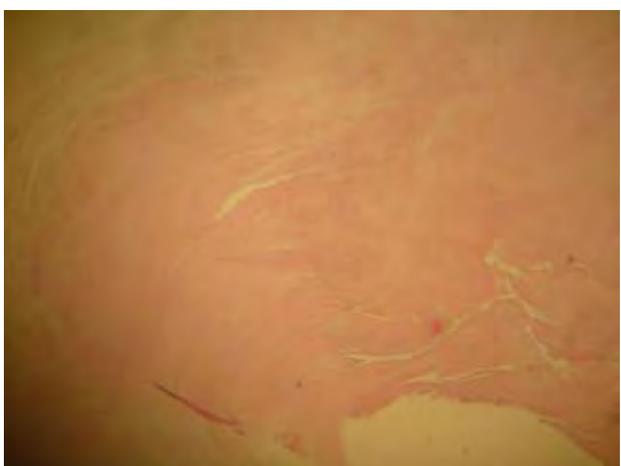


Fig. 14

Fig. 13 y 14. Se observa vaso de neoformación con paredes delgadas, sin inflamación. Diagnóstico patológico de valvulopatía aórtica crónica cicatricial inespecífica con extensa calcificación, no se observan trombos o vegetaciones.

IX. Discusión

De los 4 pacientes registrados, a todos se les realizó plasmaféresis y dos recibieron inmunoglobulina. En dos pacientes se encontró TTP prolongado, uno en el momento del diagnóstico de SAF y otro posterior al diagnóstico. El cambio valvular fue exitoso, solo en dos casos se presentaron complicaciones. En el caso de la valvuloplastía, el paciente presentó otras manifestaciones descritas en SAF y de presentación rara. Los anticuerpos anticardiolipinas se presentan cinco veces más que el anticoagulante el lúpico. En el 30% de los pacientes los anticuerpos anticardiolipinas reaccionan con la superficie de las plaquetas activadas lo que lleva a una agregación plaquetaria y trombocitopenia. En tres pacientes se presentó trombocitopenia antes del momento del diagnóstico, en el caso 3 la paciente inició con trombocitopenia en los momentos asociados a complicaciones del SAF, lo que apoya la hipótesis de segundo golpe, ya que previo a estos la cuenta plaquetaria era de hasta 250 000 [11,12].

Se excluyó un caso con anticuerpos negativos persistentemente, aunque con antecedente de trombosis arterial poplítea, dado que se deben descartar otras trombofilias antes de pensar en un SAF seronegativo, como en el caso de artritis reumatoide o lupus, lo que hace difícil el diagnóstico de SAF. Para considerar su diagnóstico, se debe documentar trombosis arterial o venosa, morbilidad materna y la presencia de *livedo reticularis*, de ahí la importancia de separar al SAF según los factores de riesgo para trombosis y no en primario o secundario.

La lesión valvular encontrada en SAF es similar a la lesión asociada a lupus (endocarditis de *Libman Sacks*) y clásicamente se ha descrito como endocarditis verrugosa que se desarrolla en la superficie endocárdica de las valvas y de estas las que se encuentran del

lado izquierdo del corazón, con predominio en la superficie ventricular de la válvula mitral, se han descrito en el músculo papilar y el miocardio [13,14]. Los pacientes con lupus y anticardiolipinas positivas pueden desarrollar valvulopatía aún sin tener SAF secundario. Las lesiones se han descrito como sésiles, verrugosas, pequeñas (3 – 4 mm). En la ecocardiografía, las vegetaciones aparecen como una masa valvular de tamaño variable y con bordes irregulares, firmemente unidos a la superficie valvular sin movimiento independiente. En estudios ecocardiográficos las vegetaciones se observan en la porción media y proximal de las valvas o en el vértice y son indistinguibles de la endocarditis bacteriana.

Microscópicamente las lesiones se caracterizan por depósitos de fibrina, en varios estadios de organización fibroblástica y neovascularización y extensión variable de inflamación con infiltrado de células mononucleares y algunas células plasmáticas, usualmente se encuentran trombos (cuerpos de hematoxilina o trombo blando). El estadio final es una placa fibrosa, algunas veces con calcificación focal, si las lesiones son lo suficientemente extensas puede haber una marcada cicatrización, engrosamiento, deformidad de la valva, lo cual probablemente causa la disfunción [1516]. Se han reportado cambios peculiares de las valvas de un solo paciente con SAF: degeneración mixoide en la válvula aórtica y trombo sobre una valva mitral histológicamente normal. El depósito de inmunoglobulinas en las valvas es subendotelial, semeja una franja a lo largo de la superficie o en el vértice la valva. Se desconoce si el depósito subendotelial de anticardiolipinas es el primer evento mediado como antígeno-anticuerpo o es secundario a otro insulto. Los pacientes con SAF y lesiones valvulares frecuentemente presentan émbolos en sistema nervioso central.

Cuatro pacientes fueron sometidos a cambio valvular, en 4 se realizó cambio plasmático y en un solo paciente se indicó inmunoglobulina; la mayor morbilidad se presentó en el caso

4, en el que a pesar de realizar plasmaféresis continuó con deterioro clínico. En el caso 2, el daño valvular fue secundario a cardiopatía reumática inactiva, en el caso 3 aparentemente fue secundario a endocarditis de *Libman Sacks*. En el caso 4 se desconoce la causa del daño valvular y, debido a que la valvulopatía por SAF es semejante a la que se presenta en fiebre reumática, no se puede descartar que alguna de estas dos patologías haya sido la causa del daño valvular [17, 18].

En todos los pacientes se determinaron los productos de degradación de fibrinógeno durante el posquirúrgico, los cuales fueron normales, para identificar el desarrollo de coagulación intravascular diseminada o microangiopatía que puede observarse en pacientes con SAF [19,20].

Posterior al cambio plasmático hubo incremento transitorio en el número de plaquetas y se volvió negativo el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anti β 2-glicoproteína I. Se observó mayor morbilidad en el sexo femenino.

El CAPS se presenta en el 1% de los pacientes con SAF; la mortalidad es del 50% y se debe administrar tratamiento con anticoagulación, inmunoglobulina, ciclofosfamida, plasmaféresis y tratamiento del factor desencadenante e incrementan la supervivencia a un 67%. Independientemente del tratamiento combinado, el cambio plasmático incrementa la supervivencia en un 33%. La plasmaféresis es el tratamiento de elección en la anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia microangiopática, se realiza a razón de 1.0 a 1.5 veces el predicho del volumen plasmático del paciente (30 ml/kg de peso por día, después a 15 ml/kg por día). En los pacientes con LES, la plasmaféresis no ha reemplazado a los agentes citotóxicos probablemente por no contar con estudios controlados y por el rebote posterior a la suspensión del cambio plasmático. En el caso 3 fue tratado como un CAPS, en el caso 4 requirió de mayor número de cambios plasmáticos hasta que fueron

negativos los anticuerpos [21,22, 23]. En dos casos se presentaron efectos adversos comunes en la realización de este procedimiento: hipotensión, hipocalcemia e hipersensibilidad.

X. Conclusiones.

No se cuenta con un consenso para el tratamiento prequirúrgico, durante la cirugía y el posquirúrgico de los pacientes con SAF. En nuestra serie, el uso de plasmaféresis y/o IVIG se asoció con una menor morbi-mortalidad en pacientes con SAF sometidos a cirugía valvular. No hay reportes de morbi-mortalidad, desenlace en estos pacientes cuando se someten a cirugía no electiva.

XI. Anexos.

1. Revisión de los criterios de clasificación de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAF).

Se considera SAF con la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio*.

CRITERIOS CLINICOS.

1.-+ Trombosis vascular. Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis deberá confirmarse mediante estudios de imagen, de Doppler o histopatología, con la excepción de la trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica, la trombosis debería estar presente en ausencia de inflamación significativa en la pared vascular.

2.- Morbilidad del embarazo.

a) Una o más muertes no explicadas de un feto morfológicamente normal, a la semana diez o más de gestación, con morfología fetal normal documentada mediante ultrasonido o mediante examen directo del feto.

b) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal, a las 34 semanas de gestación o antes, debido a preeclampsia grave o eclampsia o insuficiencia placentaria grave.

c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados, antes de la décima semana de gestación, una vez excluidas causas cromosómicas paterna o maternas y anormalidades hormonales o anatómicas maternas.

CRITERIOS DE LABORATORIO.

1.- Anticuerpos anticardiolipina de isotipo IgM y/o IgG en sangre; presentes a título medio o alto, en dos o más ocasiones, separadas al menos seis semanas, medidos mediante un análisis de inmunoabsorción enzimático estandarizado para anticuerpos anticardiolipina dependientes de B2glicoproteína I.

2.- Anticoagulante lúpico presente en plasma, en dos o más ocasiones, la detección con una separación por lo menos de 12 semanas de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (subcomité científico de sobre anticoagulantes lúpicos/anticuerpos dependientes de fosfolípido) en las siguientes fases:

- a) Coagulación dependiente de fosfolípidos prolongada, demostrada con un test de cribado, por ejemplo, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de coagulación caolín, test de veneno de víbora Russel, tiempo de protrombina diluída, tiempo de textarina.
- b) Incapacidad de corregir el tiempo de coagulación prolongado de un test de cribado mediante la mezcla con plasma normal empobrecido de plaquetas.
- c) Acortamiento o corrección del tiempo de coagulación prolongado del test de cribado mediante la adición de fosfolípidos en exceso.
- d) Exclusión de otras coagulopatías, por ejemplo, inhibidor del factor VIII o heparina, cuando esté indicado.

**Clasificación de SAF si es menor a 12 semanas o más de 5 años de entre los aPL positivos y las manifestaciones clínicas.*

+ Coexistencia de factores adquiridos o hereditarios para trombosis no son razón para excluir pacientes con SAF. Sin embargo, dos grupos de pacientes con SAF deben ser reconocidos, de acuerdo a: (a) la presencia y (b) ausencia de factores de riesgo adicionales para trombosis. Indicativo (pero no exhaustivo) tales como : edad (> 55 en hombres y > de 65 años en mujeres), la presencia de cualquiera de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitas, elevación de LDL o disminución de colesterol HDL, tabaquismo, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, índice de masa corporal $\geq 30\text{Kg m}^2$, microalbuminuria, GFR > 60 mL min), trombofilias hereditarias, contraceptivos orales, síndrome nefrótico, malignidad, inmovilización y cirugía. Los pacientes que llenen criterios deben ser estratificados de acuerdo a las causas de trombosis. †Un evento trombótico previo puede ser considerado como criterio si la trombosis es el principal diagnóstico y no se encuentra una causa de trombosis o un diagnóstico alternativo para la trombosis. La trombosis superficial no se incluye en los criterios clínicos. Los caracteres aceptados de insuficiencia placentaria son: (i) pruebas de supervivencia fetal anormales, ej. Prueba de estrés no reactiva, hipoxemia fetal., (ii) análisis de la velocidad de onda del flujo por Doppler sugestiva de hipoxemia fetal, ej. Ausencia de diastólico final en la arteria umbilical, (iii) oligohidramnios, ej. Índice de flujo de líquido amniótico de 5 cm o menos, (iv) peso al nacimiento menor a la percentila 10 para la edad gestacional. ‡Se aconseja al investigador clasificar al paciente en estudio de SAF en una de las siguientes categorías: I. más de un criterio de laboratorio presente (cualquier combinación); IIa. ACL solo; IIb. Anticuerpos aCL presentes o solas; IIc:solo anti $\beta 2$ glucoproteína I.

2. Consenso para definir la disfunción valvular y lesiones cardiacas en SAF, son las siguientes:

- Antifosfolípidos asociados a enfermedad valvular cardiaca son:

Consistencia de aPL (criterios de laboratorio para SAF) además de:

Detección ecocardiográfica de lesiones y/o

Insuficiencia * y/o estenosis de la válvula mitral y/o válvula aórtica o cualquier combinación de los siguientes:

La examinación valvular puede realizarse con ecocardiografía transtorácico y/o con ecocardiografía transesofágico.

Definición de lesiones valvulares incluyen:

Engrosamiento valvular >3mm

Engrosamiento localizado involucrando la valva en su porción proximal o media.

Nódulos irregulares en la cara auricular en la orilla de la válvula mitral y/o en la cara vascular de la válvula aórtica.

- La presencia y gravedad de la insuficiencia y/o estenosis debe ser documentada con ecocardiografía doppler.
- La interpretación debe ser por 2 expertos en eco cardiografía
- La capacidad funcional y la valoración objetiva del estado cardiaco debe reportarse de acuerdo a los criterios revisados de NYHA para diagnóstico de enfermedad cardiaca.
- La confirmación de la enfermedad valvular puede ser por histopatología en los hallazgos de endocarditis de Libman – Sacks en pacientes con LES concomitante.
- En todos los casos la presencia o historia de fiebre reumática y endocarditis infecciosa debe ser estudiada.
- Los pacientes con criterios clínicos para SAF están excluidos de la definición de arriba.
- Investigar si el paciente cuenta con criterios del ACR para LES.

3. Recomendaciones de manejo médico perioperatorio:

- TTPa prolongado o TP por SAF no es contraindicación para cirugía.
- Cuenta plaquetaria >100 mil (trombocitopenia no protege contra la trombosis).
- La intervención quirúrgica es la última opción terapéutica en pacientes con SAF.
- Minimizar la manipulación intravascular para acceso y monitoreo.
- Evitar torniquetes.
- Sospechar de trombosis arterial o venosa con cualquier desviación del curso normal.
- Evitar periodos prolongados de anticoagulación absoluta o mínima.
- Empleo de antitrombosis farmacológico y físico, iniciar intervención antes de la cirugía hasta que el paciente este deambulando.
- Pacientes con SAF pueden hacer trombosis a pesar de adecuada anticoagulación.
- Manejo de pacientes con SAF si las manifestaciones son morbilidad prenatal, embarazo y trasplante renal.

Considerar anticoagulación en pacientes sin evento trombótico pero anticuerpos positivos.

XII. Bibliografía.

1. Brenner B, Blumenfeld Z, MD, Markiewicz W, MD, et al. Cardiac Involvement in Patients With Primary Antiphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 931 -936.
2. Miyakis S, Lockshin T, Branch T, R.L.Brey, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
3. Tan E. Meaning of Autoantibodies in Lupus – Like Syndromes. *Lupus* 1994; 3: 483-485.
4. Joffe I, Jacobs L, Owen A, et al. Noninfective valvular masses: Review of the literature with emphasis on imaging techniques and management. *Am Heart J* 1996; Vol. 131, No. 6:175 – 186.
5. Amigo-Castañeda, Soto –López, Espínola –Zavaleta. La valvulopatía del síndrome antifosfolípido primario (SAFP). Estudio ecocardiográfico prospectivo. *Gac Méd Méx* 2000; Vol. 136 No. 1: 3-8.
6. Cervera R, Khamashta M, Font J, et al. High Prevalence of Significant Heart Valve Lesions in Patients with the ‘Primary’ Antiphospholipid Syndrome. *Lupus* 1991; 1: 43-47.
7. Wing-Hung L, Kee L, Chu-Pak L. Association Between Antiphospholipid Antibodies and Cardiac Abnormalities in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med* 1990; Vol. 89: 411-419.
8. Clauss S.B, Manco-Johnson M.J, Quivers E, et al. Primary Antiphospholipid Antibody Syndrome and Cardiac Involvement in a Child. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 292-294.
9. Parwis M, Surreya M. C, Thielmanna M, et al. Antiphospholipid syndrome in cardiac surgery—an underestimated coagulation disorder? *Eur J Cardiothoracic Sur* 2005; 28: 133–137.
10. Doruk E, Lockshin M. D. New treatments for Antiphospholipid Syndrome *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32: 129–148.

11. Asherson R.A, Pierangeli S, Cervera R. Microangiopathic Antiphospholipid – Associated Syndromes Revisited- New concepts Relating to Antiphospholipid Antibodies and Syndromes. *J Rheumatol* 2007; 34:1793-1974.
12. Hojnik M, Jacob G, MD; Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart Valve Involvement (Libman – Sacks Endocarditis) in the Antiphospholipid Syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1579 -1587.
13. Galve E, Ordi J, Barqueiro J, et al. Valvular Heart Disease in the Primary Antiphospholipid Syndrome. *Ann Inter Med* 1992; Vol. 116 No. 4: 293-298.
14. Niaz A, Butany J. Antiphospholipid antibody syndrome with involvement of a bioprosthetic heart valve. *Can J Cardiol* 1998; Vol 14 No. 7: 951-954.
15. James N. G. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2006. 354: 1927-1935.
16. Pagnoux C. Plasma exchange for systemic lupus erythematosus. *Transfus Apher Sci* 2007; 36:187-193.
17. Long B. R, Leya F. The role of antiphospholipid syndrome in Cardiovascular disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 32: 79-94.
18. Erkan D, Leibowitz E, Berman J. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. *J Rheumatol* 2002; 29 (4): 456-462.
19. Tenedios F. Cardiac Manifestations in the Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin* 2006; 32: 491 – 507.
20. Hughes G. and Khamashta Ann. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis* 2003; 62:1127-1128.
21. Sheikh F, Lechowicz A, Selut R, Rauch A, Dunn H. Recognition and management of patients with antiphospholipid antibody syndrome undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 764-766.
22. Tenedios F, Doruk E. Cardiac Manifestations in the Antiphospholipid Syndrome. 2006; *Rheum Dis Clin N Am* 32 : 491–507.
23. Cervera R, Ronald A, Font J. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32: 575-585.

XII. Tablas

Caso	Edad	Sexo	Criterio clínico	Criterio laboratorio	Comorbilidades	ECO	Tratamiento Prequirúrgico
1	24	F	3 Abortos	aCL AL	DM-1	Insuf. Tricuspídea Lesión pediculada	Plasmaferesis (PFC) Heparina
2	44	M	EVC	β 2 GPI	CRI	Degeneración mixoide, HAP	Heparina Plasmaferesis (PFC)
3	51	F	Preeclampsia 3 abortos TEP EVC Amaurosis fugax	aCL (IgG) AL β2 GPI	Desprendimiento de placenta Embarazo molar Livedo Reticularis Capilaritis pulmonar	Libman Sacks (vegetación mitral) HAP	Plasmaferesis (PFC) Inmunoglobulina Metilprednisolona Heparina
4	60	M	Amaurosis fugax Microangiopatía trombótica del SNC	AL aCL (IgG, IgA)	CCTC, IRC	Estenosis aórtica HAP	Plasmaferesis (PFC) Heparina

Caso	TTPa	Plaquetas	Fibrinógeno	Depuración 24 horas	EGO	LDL	HDL
1	39	160 000	1 gr/L	94 ml/min	Normal	96	47
2	39	106 000	1.7 gr/L	76ml/min	Normal	100	50
3	38	155 000	2.5 gr/L	63 ml/min	11 eritrocitos	164	60
4	51	115 000	1 gr/L	43 ml/min	Proteínas 2+	117	50

F: femenino, M: masculino, CRI: cardiopatía reumática inactiva, CCTC: crisis convulsivas tónico clónicas, IRC: insuficiencia renal crónica, HAP: hipertensión arterial pulmonar, PFC: plasma fresco congelado, SNC: sistema nervioso central, aCL: anticardiolipinas, AL: anticoagulante lúpico, TTPa: tiempo de tromboplastina activada, β 2 GPI: anti beta dos glucoproteína I.