



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**

TESIS

**ALTERACIONES MORFOLOGICAS CAPILAROSCOPICAS EN PACIENTES
CON SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

REUMATOLOGIA

PRESENTA

Dra Pamela Munguía Realpozo

ASESORES DE TESIS

Dr Miguel Ángel Saavedra Salinas

Dra. Lourdes Olguin Ortega



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.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

DR. JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de la División de Educación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

DR MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS

Profesor Titular del Curso de Reumatología UNAM
Jefe de Servicio de Reumatología U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr.
Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

DR. PAMELA MUNGUIA REALPOZO

Médico Residente del segundo año en la Especialidad de Reumatología
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Núm. de Registro: R-2018-3501-003

**TITULO: ALTERACIONES MORFOLOGICAS CAPILAROSCOPICAS EN
PACIENTES CON SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO
PRIMARIO**

Contenido

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO.....	6
CAPILAROSCOPIA.....	11
CAPILAROSCOPIA EN SAAF	13
MATERIAL Y METODOS.....	15
CRITERIOS DE INCLUSION.....	15
CRITERIOS DE EXCLUSION	15
CRITERIOS DE NO INCLUSION	15
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	15
ANALISIS ESTADISTICO	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	20
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	23
ANEXOS.....	26

RESUMEN

ALTERACIONES MORFOLOGICAS CAPILAROSCOPICAS EN PACIENTES CON SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO

El síndrome de anticuerpos antifosfolipido (SAAFp) es una enfermedad autoinmune inflamatoria con manifestaciones tromboticas, arterial o venosas, asi como patología obstétrica, como criterios clasificatorios. Dentro de las manifestaciones no tromboticas se encuentra la microangiopáticas.

Los cambios en la microvasculatura se han descrito en diversas enfermedades autoinmunes, en el SAAFp se han descrito alteraciones morfológicas en la mitad de los pacientes. **Material y Método:** El objetivo de este estudio es comparar las características morfológicas microvasculares en los capilares de la región periungueal en pacientes con SAAFp con microangiopatía y sin microangiopatía en pacientes con diagnostico de síndrome SAAFp del servicio de Reumatología de Hospital de Especialidades Dr Antonio Fraga Mouret CMN La Raza. Análisis estadístico: Estadística descriptiva **Resultados** El promedio de edad fue de 43 ± 16.1 años. El 36% evolucionó con microangiopatía (10 pacientes). La manifestación no trombotica no microangiopática más frecuente fue trombocitopenia en un 78%. Las alteraciones morfológicas capilaroscópicas se presentaron en 21 pacientes (81%) la más frecuente fueron los entrecruzamientos en 16 casos (76%), 4 con capilares gigantes (19%), 3 con ectasia capilar (14%), 3 presentaron neovasos (14%), 1 paciente presento irregularidades en cuanto a altura de capilares (8%).

Conclusiones: las alteraciones morfológicas capilaroscópicas en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipidos primario tienen una alta prevalencia, los más frecuentes son los entrecruzamientos; no se ha descrito relación fisiopatológica, aunque encontramos múltiples cambios morfológicos, inespecificos.

Palabras clave: síndrome de anticuerpos antifosfolipido primario, capilaroscopia, microangiopatía.

MORPHOLOGICAL ALTERATIONS CAPILAROSCOPIC IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID PRIMARY ANTIBODY SYNDROME

The antiphospholipid antibody syndrome is an inflammatory autoimmune disease with thrombotic manifestations, either arterial or venous, as well as obstetric pathology, as classificatory criteria. Within the non-thrombotic manifestations is the microangiopathic.

Changes in the microvasculature have been described in various autoimmune diseases; in the pAPS, morphological alterations have been described in up to half of the patients.

The aim of this study is to compare the microvascular morphological characteristics in the capillaries of the periungual region in patientspAPS with microangiopathy and without microangiopathy.

Patients with a diagnosis of SAAFp syndrome of the Rheumatology Service of the Dr Antonio FragaMouret Hospital de Especialidades CMN La Raza were included. The mean age was 42 ± 16.4 years. 36% of the patients had microangiopathy (10 patients). The most common non-thrombotic non microangiopathic manifestation was thrombocytopenia in 78%. Capillaroscopic morphological alterations occurred in 21 patients (81%), with the most frequent cross-over in 16 patients (76%). Four patients with giant capillaries (19%), 3 patients with capillary ectasia (14%), 3 patients with neovessels (14%), 1 patient with irregularities in capillaries height (8%) were reported.

Conclusions: capillaroscopic morphological alterations in patients with antiphospholipid antibody syndrome have a high prevalence, being the most frequent cross-links; no pathophysiological relationship has been treated, although changes have been made morphological changes, nonspecific.

Key words: Primary antiphospholipid antibody syndrome, Capillaroscopy, microangiopathy.

INTRODUCCIÓN

SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO

Es una enfermedad autoinmune protrombótica relacionada a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos; también llamado síndrome de Hughes en honor a quien lo describió en 1983. En el año 1998 en Sapporo se proponen criterios clasificatorios para SAAF donde se incluyen trombosis arterial o venosa o de pequeño vaso, para 2006 se realiza una actualización donde se incluyen las ACL, anti B2GPI y anticoagulante lupico (AL) como parte de clasificación ya que se había demostrado el rol patogénico de los anticuerpos antifosfolípidos; a partir del 2010 se demuestran otros mecanismos fisiopatogénicos en el SAAF como son la activación del complemento e involucro de endotelio como parte de la fisiopatología, para esos años ya se describían manifestaciones “nocriteria” como parte de este síndrome, en el 14vo congreso internacional para los criterios clínicos de SAAF en 2015 se analizaron las manifestaciones clínicas más frecuentes, que no son incluidas en los criterios, como trombocitopenia, enfermedad valvular, microangiopatía renal, corea y mielitis longitudinal para ser propuestas como parte de los criterios clasificatorios, esto resaltando la importancia de manifestaciones no tromboticas del SAAF. El SAAF se describe como primario si este ocurre en ausencia de otra enfermedad autoinmune (SAAFp) y secundario en presencia de otra enfermedad autoinmune (SAAFs) principalmente lupus eritematoso sistémico. ¹

La incidencia de SAAFp se estima en 5 nuevos casos por 100 000 personas/año, y la prevalencia es de 20-50:100 000 habitantes.² EL SAAF generalmente afecta a adultos jóvenes entre 15- 50 años, es más común en mujeres que en hombres y la diferencia hombre mujer depende de la asociación con enfermedades inmunológicas. La prevalencia de ACL positivos en pacientes sanos varía del 1-5% en diferentes series y al igual que otros autoanticuerpos estos suelen aumentar su prevalencia con relación a la edad.³

Como en muchas de las enfermedades reumatológicas aun se desconoce la fisiopatología, tanto para la producción de anticuerpos antifosfolípidos como

los factores desencadenantes de enfermedad, se han propuesto diversas hipótesis desde su primera descripción, la mayoría enfocadas a explicar fenómenos tromboticos y patología obstétrica.⁴

La trombosis vascular puede ser en territorio arterial, venoso o de pequeño vaso en cualquier tejido u órgano. La trombosis en SAAF histológicamente, no debe mostrar signos de inflamación de pared del vaso, a pesar de que el SAAF se presente como secundario. Sin embargo tanto mediadores inflamatorios como células de respuesta inflamatoria como monocitos y neutrófilos están implicados en la patogénesis del SAAF.⁴

Se ha señalado desde hace muchos años que no todos los pacientes con ACL desarrollan trombosis, encontrando que los ACL no causan trombosis directamente por lo que se postulan teorías como la de los dos “hits” en la cual el incremento de los anticuerpos AFL incrementa el riesgo de eventos tromboticos (primer hit) pero la formación de trombos tiene lugar solo si otra condición procoagulante ocurre (segundo hit) como estrógenos, procedimientos quirúrgicos, trauma o infecciones.⁵ Múltiples mecanismos moleculares se han propuesto para explicar el segundo hit en la inducción de trombosis, se sugiere la teoría del lipopolisacárido (LPS) a favor de la interacción entre los anticuerpos antifosfolípidos y células endoteliales. Así mismo se ha propuesto que los LPS inducen un estado procoagulante esto basado en 2 mecanismos, la interacción directa de los LPS a las proteínas reguladoras y a vías fibrinolíticas y activación endotelial de células, plaquetas y monocitos por la interacción de AFL con la membrana. Considerando la interacción de AFL con las vías reguladoras, se ha encontrado que interfieren con la actividad anticoagulante la de antitrombina 3, proteínas C y anexina V, también se ha demostrado que se unen a factores de la coagulación activados como factor IX y X que previene su inactivación por anticoagulantes naturales. Adicionalmente mediante interacción directa o indirecta con plasminógeno y/o activadores del plasminógeno, también disregulan la fibrinólisis promoviendo un desequilibrio protrombotico. La habilidad de los AFL de inducir vías de señalización mediante la unión a proteínas o receptor se ha estudiado principalmente en la interacción de la anti β 2 glicoproteína 1 (β 2GP1)

con la β 2GP1. La β 2GP1 es una proteína plasmática compuesta por 5 dominios. Existen 2 estados conformacionales de la β 2GP1. En situaciones basales la β 2GP1 se encuentra en una configuración circular, teniendo una interacción entre los dominios 1 y 5. En esta conformación el epítipo del dominio 1 no es accesible al anticuerpo (Ac). La activación de la β 2GP1 mediante la unión a las superficies celulares ricas en fosfolípidos, induce un cambio conformacional que resulta en una estructura abierta exponiendo al epítipo del dominio 1. Se ha descrito que los LPS pueden inducir la activación de β 2GP1.⁵

La unión de AFL a β 2GP1 en las células endoteliales, monocitos o plaquetas induce eventos de señalización que requieren la formación de complejos moleculares incorporando otros receptores de membrana y su internalización mediante endocitosis. Los receptores tipo Toll (TLR) anexina A, receptores de LDL y la glicoproteína Ib- α han mostrado participar también en estas vías de señalización. Se ha demostrado que la vía de señalización se da por medio de FNkBasi como proteincinasas activadoras de mitógenos en monocitos, plaquetas y células endoteliales. La activación de estas vías de señalización induce un fenotipo proinflamatorio y procoagulante con expresión de moléculas de adhesión y liberación de factor tisular e inhibidores de fibrinólisis.

En la intersección entre las vías de coagulación e inflamación el sistema de complemento ha sido considerado que juega un papel importante en la fisiopatología del SAAF. Principalmente estudiado en modelos murinos que muestran que la activación del complemento juega un papel primordial en las complicaciones obstétricas.⁵

La fisiopatología de los AFL que inducen microangiopatía trombótica aun se considera incierta. Se ha demostrado que los AFL tienen un efecto citotóxico contra los fosfolípidos de la membrana de las células endoteliales. En modelos murinos en los que se ha administrado suero con IgG de pacientes con AFL han desarrollado lesiones compatibles con microangiopatía trombótica en

glomérulos después de repetidas inyecciones. Los ratones que eran knockout para C5a mostraban protección renal lo cual demuestra que el complemento también juega un papel importante.⁶

Otras alteraciones que se producen diferentes a trombosis es vasculopatía, esta ha sido mayormente descrita en la nefropatía por SAAF. Los cambios vasculares llegan a la oclusión del lumen con los consecuentes territorios de isquemia presentando lesiones corticales atróficas y pseudotiroidización de los túbulos lo cual disminuye la función renal.⁷

El Euro-Phospholipid Project reporta dentro de las manifestaciones trombóticas periféricas un 38% de trombosis venosa, 11% de tromboflebitis superficial, trombosis arterial en extremidades inferiores 3.4%, embolismo pulmonar 14.1%.⁸

Desde 1986 se describieron datos histopatológicos de enfermedad oclusiva microvascular. En 1992 Asherson describe una nuevo subgrupo de SAAF, describiéndose como catastrófico como un síndrome con evidencia histopatologica de múltiples oclusiones de pequeño vaso. Posterior a estudios histopatológicos de estos pacientes se propone que puede encontrarse no solo microtrombosis, si no, otras alteraciones microangiopáticas.

La trombosis microvascular y los cambios microangiopáticos en los pacientes con SAAF puede presentarse como única manifestación o en combinación con trombosis de vaso grande. Estas pueden presentarse como silientes especialmente en al inicio de la enfermedad, sin significado clínico o pérdida de la función. La microangiopatía por SAAF tiene una características histopatologicas generales y algunas específicas dependiendo de órgano involucrado.⁶

Manifestaciones clínicas no trombóticas son: trombocitopenia 29%, artritis 27%, livedoreticularis 24%, migraña 20%, afección valvular 11%, anemia hemolítica autoinmune 9.7%, epilepsia 7%, lesiones pseudovasculíticas 3.9%, miocardiopatía 2.9%, involucro renal 2.7%, corea 1.3%.⁷ Además se han reportado otras manifestaciones que incluyen hemorragias en astilla, anetoderma, demencia multiinfarto, pérdida aditiva sensorial, daño de nervio óptico unilateral e infartos oseos.⁹

Dentro de las manifestaciones cutáneas el livedoreticularis es el más frecuente y la más característica del SAAF presentándose en un 25 % de los pacientes, seguido por necrosis cutánea con un 10.9%. Puede ser la manifestación inicial hasta en un 40% de los pacientes con SAAFp y se puede presentar hasta en un 70% de los pacientes con SAAFs. El livedo patológico es definido como un patrón violáceo, en red de color rojo o violáceo reticular moteado no reversible con aumento de temperatura, persistente en la piel del tronco, piernas o brazos, consistentes con círculos regulares (livedoreticularis) o irregulares (livedoracemosa). La presencia de livedoreticularis ha sido reportada ser un factor de riesgo independiente para trombosis arterial en pacientes con SAAF.¹⁰ Las biopsias de estos pacientes reportaron que solo los vasos de pequeño y mediano calibre de dermis y tejido subcutáneo se encontraban involucrados.¹¹ Otras manifestaciones cutáneas son pseudovasculitis, acrocianosis, anetoderma, flebitis superficial, úlceras dérmicas necróticas, gangrena digital.¹²

Dado que la piel es un órgano de fácil accesibilidad para su estudio se cuenta con diferentes que reportan alteraciones en la misma, previo a la realización de los criterios clasificatorios del SAAF desde 1988 se han reportado lesiones asociadas a anticoagulante lúpico. La trombosis no inflamatoria de pequeños vasos dérmicos fueron observadas en biopsias de lesiones de gangrenosas. En 1990 Smith et al reportó a pacientes con úlceras dérmicas, trombosis de venas y arteriolas dérmicas, con proliferación alrededor de los vasos. Stephanson et al examinaron a pacientes con LES con AL positivo en las cuales se describe angiogenesis vascular, escasas células inflamatorias así como microtrombosis.¹³

Hughson et al presentaron resultados de biopsia de piel en pacientes con SAAFp con úlceras y gangrena de extremidades inferiores. Se encontraron redes fibrosas y trombos parcialmente organizados en las arterias de la dermis inferior la cual estaba rodeada de racimos de capilares dilatados. En las lesiones pseudovasculíticas la trombosis era usual aun cuando se encontraba infiltrado linfoplasmático sin evidencia de verdadera vasculitis.¹⁴

El SAAF puede asociarse a alteraciones renales, principalmente estenosis de arteria renal, trombosis de la vena renal y nefropatía vasooclusiva de pequeño

vaso. La nefropatía puede ser aguda (microangiopatía trombotica que involucra los glomérulos capilares) o crónica (hiperplasia fibrosa de la íntima, atrofia tubular, oclusión arteriolar y atrofia cortical y focal).¹⁵

Los criterios clasificatorios para SAAF requieren la presencia de al menos uno de los criterios clínicos trombosis vascular y/o morbilidad fetal que es definida como 3 o más pérdidas antes de las 10 semanas y o una o más pérdidas gestacionales más de las 10 semanas de gestación y/o nacimiento prematuro (antes de las 34 SDG) por preeclampsia o insuficiencia placentaria) y uno de los criterios de laboratorio con persistencia por más de 12 semanas con anticoagulante lúpico (AL) y/o títulos medios o altos de ACL IgG o IgM o B2GP1.¹

El tratamiento para pacientes con SAAF está basado en medicamentos antitrombóticos, como anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, dado sus manifestaciones clínicas y fisiopatología, más que inmunosupresión.¹⁶

También se ha descrito el uso de inmunosupresores para las manifestaciones no trombóticas, desde antimaláricos, estatinas, azatioprina, micofenolato y terapia biológica como anti CD20.¹⁷ Recientemente también se ha descrito el uso de inhibidores de calcineurina.¹⁸

Dado que el SAAF afecta predominantemente a pacientes jóvenes, limitar el daño orgánico es crucial para la funcionalidad. Grika et al reportaron que la morbilidad más importante fue dada por daño neurológico el cual fue más común en pacientes con trombosis arterial como manifestación inicial.¹⁹ Durante el seguimiento de Euro-phospholipid Project la tasa de supervivencia de los pacientes fue de 91%. La causa más frecuente fue trombosis en un 36% seguido de infecciones en un 26%.⁸

CAPILAROSCOPIA

La capilaroscopia es una prueba diagnóstica no invasiva diseñada para evaluar los vasos de la microcirculación que están conformados por arteriolas, vénulas y capilares, estos últimos conformados por un lecho arterial, capilares y lechos venos. Para evaluar los cambios microvasculares se ha buscado desarrollar técnicas que permitan la visualización completa de esta zona, desarrollando métodos no invasivos y de fácil acceso.²⁰

La microcirculación es evaluada en región periungueal ya que los capilares en esta zona corren perpendicularmente a la superficie de la piel en esta zona el vértice de las asas (unión de región arterial y venosa) es visible.²⁰

Para la visualización de esta zona se han utilizado diversos instrumentos como oftalmoscopio, dermatoscopio, microscopio habitual, todos ellos con sus limitaciones por la baja claridad, siendo actualmente el de mejor definición y potencia el videocapilaroscopio. Aunque en recientes años para poder ser más accesible se acepta el uso de estereomicroscopios.²⁰

Para la realización de una correcta capilaroscopia se deberán de evaluar ciertas características anatómicas incluyendo el número de capilares, el ancho capilar, capilares gigantes, hemorragias y/o depósito de hemosiderina, densidad capilar, organización de la vasculatura, capilares ramificados.²¹

El capilar normal está compuesto por una rama aferente arterial, más delgada y una eferente venosa más gruesa, dispuesto en forma de U invertida o de horquilla. El ancho del capilar se mide al nivel de la sección más ancha del asa capilar, se considera normal un ancho inferior a 25 μm . Se define una capilar como ectásico cuando muestra una dilatación localizada de $> 20 \mu\text{m}$, pero menor de 50 μm ; si la dilatación presenta un aspecto homogéneo, es decir involucra tanto a la rama aferente como la eferente, excediendo los 50 μm se define como un capilar gigante.²² El largo de un capilar es la distancia entre el ápex del asa capilar y el punto donde ya no es visible el capilar. De manera fisiológica los capilares en un individuo en los mismos dedos de mano contralateral tienen un largo similar. Se considera normal una longitud entre 92- 295 μm y se considera un capilar alargado aquel cuya longitud sea mayor 300 μm .²³ La distancia intercapilar, se define como la mayor distancia entre dos capilares vecinos. Se puede considerar normal menor a 110 μm e incrementada de forma marcada cuando rebasa los 190 μm . Para el reporte de la capilaroscopia son importantes la densidad capilar es el número de capilares en 1 mm. En adultos sanos es de 7.3-10 capilares. Las áreas avasculares se refiere a áreas valoradas donde están ausentes dos o más capilares, comparado con otras áreas con una densidad normal, también se define como una distancia entre capilares adyacentes mayor a 500 μm en la fila

distal o mayor a 300 μm el área proximal. Esta área avascular pueden estar relacionadas con hipoxia tisular.²³

Las microhemorragias, se asocian a daño vascular temprano, también se dice que representan la transición entre un capilar gigante y la pérdida subsecuente de dicho capilar. El hallazgo en un solo dedo indica un origen traumático, en cambio si aparecen en diferentes dedos y de forma difusa, tiene significado. Se pueden clasificar en grado 1, cuando son escasas y puntiformes, grado 2, con presencia de mayor número de hemorragias >2 hemorragias por dedo y grado 3 áreas hemorrágicas extensas y confluentes.²⁴

En sujetos sanos se observa una distribución homogénea y ordenada de los capilares con un arreglo en paralelo entre sí en forma de “púas de peine” y con una distancia estrecha entre la rama ascendente y la descendente.

Los capilares de los mismos dedos de individuos diferentes, sanos no importando edad, tienen los mismos patrones morfológicos.²⁵

La pérdida de capilares causa hipoxia tisular y la producción local de factores de crecimiento vasculares, como el factor de crecimiento endotelial, la angiogénesis se manifiesta por la presencia de capilares tortuosos con formas atípicas y heterogéneas, incluyendo capilares delgados, serpenteantes, en forma de arbusto y ramificados, rodeados por capilares aislados normales.²³

CAPILAROSCOPIA EN SAAF

Los cambios en la microvasculatura puede ocurrir en enfermedades autoinmunes sistémicas, dentro de ellas la más estudiada ha sido la esclerosis sistémica por su fisiopatología, relacionándose las alteraciones capilaroscópicas con evolución clínica, lo que ha llevado a la descripción de patrones bien definidos, para inicio de tratamiento temprano y pronóstico; recientemente la ACR/EULAR proponen, las alteraciones capilaroscópicas, como criterio adicional en la clasificación de la esclerosis sistémica.²³

Los patrones capilaroscópicos de la esclerosis sistémica son una guía para la descripción de anomalías capilaroscópicas en enfermedades reumatológicas. Se clasifican en 3 dependiendo de las anomalías morfológicas observadas y

son. 1) *patrón temprano* donde se encuentra preservado la arquitectura capilar con pocos capilares gigantes y microhemorragias, no existe pérdida de asas capilares, 2) *patrón activo*: presenta discreta desorganización de la arquitectura capilar, numerosos capilares gigantes y microhemorragias, pérdida de capilares moderada, algunos capilares ramificados, 3) *patrón tardío* presenta cambios severos en la arquitectura capilar, con ausencia de capilares y presencia de microhemorragias, zonas avasculares, numerosos capilares ramificados con neoangiogenesis.²⁶

En los pacientes con SAAFp se ha descrito al menos un cambio morfológico en la capilaroscopia.²⁷

También existen estudios que mencionan que los diámetros capilares aferentes, apicales y más son más pequeños en los pacientes con SAAFp comparados con controles sanos. No se ha corroborado en los pocos estudios realizados que estas alteraciones se encuentren de manera sistemática. Se ha encontrado que el enrollamiento apical y el enrollamiento entre asas se observa en un 77% de los pacientes con SAAFp y solo en el 21% de los pacientes control; así también hay reportes contradictorios donde se reportan desde capilares tupidos, espesos o densos solo se encontraron en los pacientes con SAAFp.

Al presentarse cambios en la microvasculatura y el diámetro capilar se esperaría encontrar cambios en el flujo capilar en los pacientes con SAAF mas no se han descrito alteraciones en las velocidades capilares. Al menos un cambio morfológico inespecífico fue encontrado en la mayoría de los pacientes con SAF.²⁷ Vayassairat et al describieron que los pacientes con ACL IgG tenían mayor incidencia de anormalidades morfológicas comparados con controles sanos.²⁸

Sulli et al en un estudio de casos y controles que evaluó la asociación de las anormalidades morfológicas y la presencia de ACL dividiéndola en grupos de acuerdo a ACL IgG e IgM en pacientes con enfermedades reumatológicas (LES, EMTC) o Fenomeno de Raynaud en este estudio no se observaron cambios morfológicos mas se observaron depósitos de hemosiderina y hemorragias hasta en un 53% de los pacientes con IgG e IgM positivos.²⁹

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr Antonio Fraga Mouret, que atiende a pacientes de la delegación norte de Ciudad de México que son referidos de segundo nivel de atención de Hospitales Generales de Zona correspondientes IMSS EN Pacientes con diagnostico de síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario del servicio de Reumatología.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnostico de síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario que cumplieran con criterios clasificatorios de Sidney 2006

Pacientes mayores de 16 años

Pacientes que proporcionaron su consentimiento para la realización de capilaroscopia

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con habito tabáquico activo

Pacientes con microtrauma periungueal

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes a los cuales no se les pudo realizar capilaroscopia adecuadamente por técnica

Pacientes con otras enfermedades reumatológicas asociadas

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se citaron a la consulta externa de reumatología a los pacientes, previa explicación del estudio, lectura y firma del consentimiento informado, con la hoja de recolección de datos se solicitaron datos generales, se explicara el procedimiento para la realización de la capilaroscopia.

Para la realización de la capilaroscopia el investigador se colocó frente al paciente, con la mano del paciente sobre una superficie plana a una temperatura adecuada para evitar vasoconstricción, se realizó capilaroscopia con oftalmoscopio, se colocó una gota de aceite mineral en cada uno de los dedos

iniciando por mano izquierda y 5to dedo del mismo en 4 visualizaciones de cada uno de los mismos hasta llegar al segundo dedo, se excluyó dedo pulgar dado la poca visibilidad de los capilares ungueales por el grosor de la piel. Posteriormente se realizará mismo procedimiento en mano izquierda. Se limpiaron restos de aceite mineral. Se solicitaron a los pacientes datos relacionados con la evolución de enfermedad y se corroboraran datos con expediente clínico.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizaron medidas de tendencia central (media, mediana) así como medidas de dispersión como desviación estándar (DE) comparación entre pacientes con y sin microangiopatía mediante Chi cuadrada o T student dependiendo del comportamiento de la variable.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS

Se incluyeron 28 pacientes para este estudio, 2 pacientes no presentaron las condiciones adecuadas para la realización de la capilaroscopia, por lo cual se eliminaron del análisis estadístico.

El promedio de edad de los pacientes incluidos fue de 43.7 ± 16.1 años.

El 21 % tenían hipertensión arterial sistémica, el 21% tenían diabetes mellitus tipo 2, y solo 3 pacientes (11%) presentaba otras comorbilidades (dislipidemia e hipotiroidismo).

Del total de los pacientes, el 36% tenían microangiopatía (10 pacientes).

Las características de los pacientes con SAAF con microangiopatía y de pacientes SAAF sin microangiopatía se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características de pacientes con SAAF con microangiopatía y sin microangiopatía.

VARIABLE	SAAFp SIN MICROANGIOPATIA (16)	SAAFp CON MICROANGIOPATIA (10)
EDAD (MED,MIN- MAX)	34.5 (19-76)	47 (24-62)
SEXO, FEM n(%)	10 (62)	9 (90)
HAS n(%)	3 (19)	4 (40)
DM2 n(%)	2 (12)	4 (40)
TABAQUISMO n(%)	12 (75)	4(40)
COMORBILIDADES n(%)	1 (6)	2 (20)
MANIFESTACIONES NO TROMBOTICAS n(%)	6 (37)	2 (20)
ALTERACIONES RENALESn(%)	2 (12)	5 (50)
ULCERAS CUTANEAS	0	7 (70)
ANTICOAGULACION n(%)	16 (100)	10 (100)
ANTIAGREGANTE n(%)	1 (6)	4 (40)
INMUNOSUPRESION n(%)	3 (19)	2 (20)
ALTERACIONES CAPILAROSCOPICAS n(%)	14 (87)	7 (70)

La mayor parte de los pacientes eran mujeres (73 %), así mismo los pacientes que presentaron mayor prevalencia de microangiopatía eran sexo femenino.

El tiempo de duración de la enfermedad fue de 9 años con un rango de 1 a 29 años. El 30% de los pacientes presentaron manifestaciones no tromboticas (8 pacientes), y 38% (10 pacientes) presentaban microangiopatía, solo una paciente presentó manifestaciones no tromboticas con microangiopatía y manifestaciones hematológicas. La manifestación no trombotica no microangiopática más frecuente fue trombocitopenia en un 78% (7 pacientes). Un paciente de la cohorte presentó hemorragia alveolar y otro paciente presentó anemia hemolítica autoinmune como otras manifestaciones.

Los eventos tromboticos más frecuentes fueron los venosos con una prevalencia de 65%, arteriales 23% y mixtos se presentaron en 11%. Con una media de 1.85 eventos tromboticos.

En cuanto a las manifestaciones clínicas solo 1 paciente presentó livedo reticularis, 7 pacientes presentaron úlceras cutáneas (27%) y 7 pacientes presentaron afección renal (27%).

De los pacientes con manifestaciones no tromboticas el 35% (6 pacientes) se encontraba en tratamiento inmunosupresor, siendo el más frecuentemente usado azatioprina. Un paciente había recibido CFM por episodio de hemorragia alveolar.

El antecedente de tabaquismo se presentó en 16 pacientes (61%), la mayor parte suspendido al conocerse con la enfermedad, con un promedio de suspensión tiempo de 148 meses, solo un paciente presentaba tabaquismo activo aunque de manera ocasional.

Las alteraciones morfológicas capilaroscópicas se presentaron en 21 pacientes (81%) siendo las más frecuentes los entrecruzamientos en 16 pacientes (76%). Se reportaron 4 pacientes con capilares gigantes (19%), 3 pacientes presentaron ectasia capilar (14%), 3 pacientes presentaron neovasos (14%), 1 paciente presentó irregularidades en cuanto a la altura de los capilares (8%).

Las alteraciones más frecuentes en pacientes con SAAF sin microangiopatía fueron los entrecruzamientos en un 50% 8. Se encontró un paciente con microangiopatía renal que presento hemorragias y depósitos de siderina, asi como capilares dilatados que semejan a patrón temprano de esclerosis sistémica. (figura 1)

De los 3 pacientes que presentaron neovasos solo 1 presentaba microangiopatía con ulceras en piel y depuración de creatinina baja, los otros 2 pacientes no tenían microangiopatía, uno de ellos presento manifestaciones no tromboticas hematológicas (trombocitopenia) y se asocio a otras alteraciones capilaroscópicas con capilares gigantes y ectasia capilar.

Figura 1 capilares gigantes, hemorragias y depósitos de hemosiderina.



Figura 2 se muestran neovasos presentes en un paciente con SAAFp y microangiopatía.



Figura 3. Entrecruzamientos en un paciente con SAAF y microangiopatía.

DISCUSION

Como se reporta en la literatura las alteraciones capilaroscópicas se encuentran en más del 50% de los pacientes con SAAFp²⁷. En nuestro estudio encontramos una prevalencia de 82 %. Vaz et al comentan que las alteraciones capilaroscópicas reportadas más frecuentes fueron inespecíficas, en nuestro estudio los entrecruzamientos fueron los más frecuentes en un 76%, estas alteraciones no se han relacionado al papel fisiopatogénico en SAAFp.²⁷ También existen estudios que mencionan que los diámetros capilares aferentes y apicales son más pequeños en los pacientes con SAAFp comparados con controles sanos. No se ha corroborado en los pocos estudios realizados que estas alteraciones se encuentren de manera sistemática. Se ha encontrado que el enrollamiento apical y el enrollamiento entre asas se observa en un 77% de los pacientes con SAAFp y solo en el 21% de los pacientes control; así también hay reportes contradictorios donde se reportan alteraciones capilaroscópicas que van desde desde capilares tupidos, espesos o densos y que estos solo se encontraban en los pacientes con SAAFp, también se reporta en algunos casos que los diámetros capilares aferentes, apicales y más son más pequeños en los pacientes con SAAFp comparados con controles sanos²⁷

En nuestro estudio encontramos otras alteraciones capilaroscópicas como ectasia capilar, capilares gigantes, hemorragias y depósitos de siderina y neovasos. Tanto en el grupo de microangiopatía como sin microangiopatía se presentó 1 paciente con neovasos, ambos presentaban trombosis venosa, el paciente con microangiopatía presentaba mayor edad, así como un mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Describimos a un paciente con microangiopatía que presentó un patrón similar al patrón temprano de esclerosis sistémica con dilatación de capilares, hemorragias y depósito de hemosiderina, esta paciente presentaba un evento de trombosis arterial (EVC), y presentaba como comorbilidad hipotiroidismo en adecuado control con levotiroxina. Pyrpasopoulou et al. relacionan la presencia de hemorragias y depósitos de hemosiderina con el diagnóstico de SAAFp en un estudio con otras patologías, con una sensibilidad de 64% y una especificidad de 54%, sin asociarse a anticuerpos específicos³⁰.

Aslandis et al proponen que los pacientes con microhemorragias pueden presentar mayor cantidad de eventos trombóticos, en nuestro estudio no encontramos relación entre el tipo de trombosis (arterial o venosa) así como el número de eventos.³¹

No se encontraron diferencias en las alteraciones morfológicas valoradas por capilaroscopia entre pacientes con úlceras cutáneas o afección renal con microangiopatía trombótica demostrada por biopsia renal. No se tiene en la literatura estudios que comparen grupos con pacientes con microangiopatía o sin microangiopatía, Sulli et al en un estudio de casos y controles que evaluó la asociación de las anomalías morfológicas y la presencia de ACL dividiéndola en grupos de acuerdo a ACL IgG e IgM en pacientes con enfermedades reumatológicas (LES, EMT) o Fenómeno de Raynaud en este estudio no se observaron cambios morfológicos mas se observaron depósitos de hemosiderina y hemorragias hasta en un 53% de los pacientes con IgG e IgM positivos²⁹. En nuestro estudio no se estratificaron a los pacientes por autoanticuerpos, aunque se logro observar una discreta diferencia entre los pacientes que presentaron eventos arteriales comparados con eventos trombóticos venosos.

El 60% de nuestros pacientes presentaron manifestaciones no trombóticas, y el 58% presentaban microangiopatía, solo una paciente presento manifestaciones no trombóticas con microangiopatía y manifestaciones hematológicas con trombocitopenia. No encontramos diferencias en los pacientes que presentaron microangiopatía comparados con aquellos que sin manifestaciones microangiopáticas.

Al presentarse cambios en la microvasculatura y el diámetro capilar algunos autores ha reportado cambios en el flujo capilar en los pacientes con SAAF mas no se han descrito alteraciones en las velocidades capilares²⁷.

Praprotnik et al proponen que la capilaroscopia puede ser una herramienta que sirva como screening en pacientes con alta sospecha de SAAF, especialmente por las ventajas de la técnica, rapidez y costo.³²

CONCLUSIONES

Concluimos que las alteraciones morfológicas capilaroscópicas en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario tienen una alta prevalencia, siendo los más frecuentes entrecruzamientos; no se ha descrito relación fisiopatológica, aunque encontramos múltiples cambios morfológicos, inespecíficos, dada la naturaleza del estudio y el tamaño de la muestra no fue posible determinar asociación entre las alteraciones capilares y microangiopatía.

BIBLIOGRAFIA

1. Miyakis S, Lockshin, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J ThrombHaemost.* 2006;4:295-306.
2. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A299–304.
3. Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, Bankhurst AD. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol.* 1989;16 (5):623–5
4. Simone Negrini The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *ClinExp Med.* 2016
5. Groot PG, Derksen RH. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J ThrombHaemost.* 2005;3(8):1854–60.
6. Reyes E, Alarcon-Segovia D (2002) Pathology of the antiphospholipid syndrome.
7. Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:507–518
8. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019–27.
9. Levine JS. Branch DW. Rauch J (2002) The antiphospholipid syndrome. *NEJM* 346; 752-763
10. Shirish R, Sangle, David P D Cruz. Livedo reticularis: An enigma. *IMAJ* 2015; 17 104-107.

11. Zelguer B, Sepp N, Schmid KW, Hintner H, Klein G, Frisch PO. Life history of cutaneous vascular lesions on Sneddon's Syndrome. *HumPathol* 1992;23:668-75.
12. Pinto-Almeida T, Caetano M, Sanches M, Selores M. Cutaneous manifestations of antiphospholipid syndrome: a review of the clinical features, diagnosis and management. *Acta Reumatol Port.* 2013;38(1):10–8.
13. Stephansson EA, Niemi KM, Jouhikainen T et al (1991) Lupus anticoagulant and the skin. A long term follow-up of SLE patients with special reference to histopathologic findings. *Acta DermVenereol* 71:416–422
14. Lie JT (1994) Vasculitis in the antiphospholipid syndrome: culprit consort. *J Rheumatol* 21:397–399.
15. Pons-Estel GJ, Cervera R. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *CurrRheumatol Rep.* 2014;16(2):397.
16. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev.* 2014;13(6):685–96.
17. Erre, G.L., Pardini, S., Faedda, R. & Passiu, G. (2008) Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus*, 17, 50–55.
18. Canaud, G., Bienaime, F., Tabarin, F., Bataillon, G., Seilhean, D., Noel, L.H., Dragon-Durey, M.A., Snanoudj, R., Friedlander, G., Halbwachs-Mecarelli, L., Legendre, C. & Terzi, F. (2014) Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 371, 303–312.
19. Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2012;39:516–23.
20. Martinis M, Ginaldi L. Capillaroscopy opens a window to look inside. *Rheumatol Current Research.* 2014; 4(1): 112.
21. Cutolo et al *naturerevRheumatol* 2010: 578-87.

22. Pizzorni C, Sulli A, Smith V, Lladó A, Paolino S, Cutolo M, Ruaro B. Capillaroscopy in 2016: new perspectives in systemic sclerosis. *Acta Reumatol port.* 2016;41:8-14.
23. Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int.* 2015;2015(January 1990).
24. Cutolo M, Sulli A, Secchi M E, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21 (6): 1093–1108.
25. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska. Capillaroscopy - A role in modern rheumatology. *Reumatologia.* 2016;54(2):67–72.
26. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, et al. Nailfoldvideocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155160.
27. Vaz JLP, Dancour MAA, Bottino DA, Bouskela E. Nailfold videocapillaroscopy in primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Rheumatology.* 2004;43(8):1025–7.
28. Vayssairat M, Abuaf N, Deschamps A, Baudot N, Gaitz JP, Chakkour K. Nailfold capillary microscopy in patients with anticardiolipin antibodies: a case-control study. *Dermatology* 1997;194:36–40.
29. Sulli A, Pizzoni C, Cutolo M. Nailfoldvideocapillaroscopy abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheum* 2000;27:1574–6.
30. Athina Pyrpasopoulou, Areti Triantafyllou, Panagiota Anyfanti, Stella Douma, Spyros Aslanidis. *Euro Jour of Inter Med* 22 (2011) e158–e159
31. S. Aslanidis, A. Pyrpasopoulou, M. Doulas, A. Triantafyllou, S. Chatzimichailidou, C. Association of capillaroscopic microhaemorrhages with clinical and immunological antiphospholipid syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011; 29: 307-309.
32. Praprotnik S, Ferluga D, Vizjak A, Hvala A, Avcin T, Rozman B. Microthrombotic/microangiopathic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36:109–2

ANEXOS

Tabla 1. Posibles manifestaciones microangiopáticas de SAAF.⁷

Cutáneo	Livedoreticularis
	Gangrene superficial
	Purpura
	Equimosis
	Nódulos subcutaneous
Neurológico	Microtrombos
	Microinfartos
Cardíaco	Infartomiocárdico
	Microtrombosmiocardicos
	Miocarditis
	Anormalidadesvalvulares
Gastrointestinal	Infartos o gangrene intestinal, hepática, pancreática, esplénica
Pulmonar	Síndrome de distres respiratorio del adulto
	Hemorragia alveolar
Oftalmológica	Retinitis
Renal	Falla renal aguda
	Microangiopatiatrombótica
	Hipertensión